FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1918-1919 2e Série N° 84

DE LA SACCHARINE

ET EN PARTICULIER DE SES

PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Mai 1919

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Mention « Médecine »

PAR

M. DOUCHAN RADITCH

Ancien délégué aux fonctions de Préparateur d'Anatomie
Interne intérimaire des Cliniques de la Faculté
Délégué aux fonctions de Préparateur de Médecine légale

NÉ A KROUCHEVATZ (SERBIE) LE 6 OCTOBRE 1892

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. MACÉ, professeur . . *Président.*
P. PARISOT, profess. . }
G. MICHEL, agrégé. . . } *Juges.*
G. GROSS, agrégé. . .

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT ET Cie
—
1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1918-1919 2e Série N° 84

DE LA SACCHARINE

ET EN PARTICULIER DE SES

PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Mai 1919

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Mention « Médecine »

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

M. DOUCHAN RADITCH

Ancien délégué aux fonctions de Préparateur d'Anatomie
Interne intérimaire des Cliniques de la Faculté
Délégué aux fonctions de Préparateur de Médecine légale
NÉ A KROUCHEVATZ (SERBIE) LE 6 OCTOBRE 1892

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. MACÉ, professeur . . *Président.*
P. PARISOT, profess. . } *Juges.*
G. MICHEL, agrégé. . }
G. GROSS, agrégé. . . }

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE LORRAINE, RIGOT ET Cie
—
1919

FACULTÉ DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE NANCY

Doyen : M. MEYER ✲, I ✪.
Assesseur : M. WEISS. O ✲, I ✪.
Doyen honoraire : M. F. GROSS. O ✲, I ✪
Professeurs honoraires: MM. BEAUNIS, ✲, I ✪ ; NICOLAS, I ✪ ; PRENANT, ✲, I ✪
BERNHEIM, O ✲, I ✪ ; F. GROSS, O ✲, I ✪ ; M. CHRÉTIEN, I ✪.

Professeurs

Clinique chirurgicale	M. WEISS, O ✲, I ✪.
Chimie médicale et Toxicologie	M. GARNIER, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements.	M. A. HERRGOTT, ✲, I ✪.
Hygiène	M. MACÉ, I ✪.
Physiologie	M. MEYER, ✲, I ✪.
Clinique médicale	M. SIMON, I ✪
Histoire naturelle médicale	M. VUILLEMIN, I ✪.
Clinique ophtalmologique	M. ROHMER, I ✪.
Médecine légale	M. P. PARISOT, ✲, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, ✲, I ✪.
Histologie	M. BOUIN, ✲, I ✪.
Anatomie descriptive	M. ANCEL, I ✪
Anatomie pathologique	M. HOCHE, ✲, I ✪.
Clinique médicale	M. ETIENNE, I ✪
Clinique chirurgicale	M. VAUTRIN, ✲, I ✪.
Clinique des malad. syphilit. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, ✲, I ✪.
Physique médicale	M. N...
Médecine opératoire	M. N...

Chargés de Cours complémentaires :

Cliniq. de chir. infantile et orthopédie.	M. FRŒLICH, ✲, I ✪, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES. ✲, I ✪, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires	M. ANDRÉ, ✲, I ✪, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. MICHEL, I ✪, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	M. MICHEL, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	M PARIS. I ✪.
Clinique des maladies des vieillards	M. RICHON. ✲, I ✪, agrégé.
Accouchements	M FRUHINSHOLZ, ✲, I ✪, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).	M. PERRIN, A ✪, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).	M. J. PARISOT, ✲, A ✪, agrégé.
Pathologie externe	M. N...
Thérapeutique et Matière médicale	M N...
Clinique médicale élémentaire (1)	M. N ..
Clinique d'électrothérapie	M. N...

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM
LAMBERT, I ✪.	COLLIN, A ✪.	BINET, A ✪.
RICHON, ✲, I ✪.	SENCERT. ✲, I ✪.	PERRIN, A ✪.
G GROSS, ✲, I ✪.	ROBERT, I ✪.	THIRY, ✲, I ✪.
FRUHINSHOLZ, ✲, I ✪.	BUSQUET, A ✪.	FAIRISE, A ✪.
	LUCIEN, ✲, A ✪	J. PARISOT, ✲, A ✪.

Agrégés libres

MM. REMY, A ✪, FÉVRIER, G ✪ ✲, I ✪, FRŒLICH, ✲, I ✪
JACQUES, ✲, I ✪. ANDRÉ, ✲, I ✪, MICHEL, I ✪.

LAMBERT DES CILLEULS, ✲, ✪, I ✪, Secrétaire honoraire.
M. H. COIFFARD, I ✪, Secrétaire.

---

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A MON ONCLE

MIHAÏLO MINITCH

Député à la Chambre Serbe

Faible témoignage de ma profonde et filiale affection et de ma reconnaissance éternelle.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MACÉ

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine
Directeur de l'Institut Séro-thérapeutique de l'Est
Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène de France.

DE LA SACCHARINE

ET EN PARTICULIER DE SES

PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES

AVANT-PROPOS

Alors que nos compatriotes, dans l'enivrement joyeux de l'enthousiasme initial du conflit, allaient regagner en toute hâte leur patrie, menacée par l'ennemi séculaire arguant d'un prétexte d'injustice, alors que nos camarades français partaient, eux aussi, vers leur frontière en danger, pour essayer de barrer la route à la ruée sauvage du peuple voisin, nous nous sommes vu forcé, avec notre mutilation nous interdisant tout rôle guerrier actif, à les regarder s'en aller, d'un œil attristé. A ce moment, nous nous trouvions à Nancy, à proximité du front de bataille, où il pouvait nous être donné de risquer quelque danger, en accomplissant les devoirs de la profession médicale et d'avoir à soigner, dès les premiers jours, les blessés français tombés sur la terre de leur patrie, en même temps que là-bas les blessés serbes frappés sur le sol de la nôtre.

C'est ainsi qu'avec le peu de science de nos débuts, mais avec tout le dévouement de notre cœur serbe, nous pûmes donner nos soins aux soldats que la balle allemande avait couchés sur la terre lorraine; c'est au service de M. le Doyen GROSS *que nous pûmes soigner les défenseurs du Grand-Couronné, c'est sous sa direction que nous eûmes à traiter les cruelles blessures des femmes et des enfants nancéiens, victimes des attentats barbares des avions allemands, et c'est à lui en premier que va notre souvenir reconnaissant, pour les premières notions de chirurgie qu'il sut nous inculquer, en sauvant bien des vies françaises, lui, l'Alsacien déraciné, ardent de patriotisme et qui gardait un souvenir si ému de la dernière guerre.*

Peu après, nous avons eu l'honneur d'être admis au laboratoire de bactériologie de la Faculté. Nous en fûmes fort heureux, car cette situation nous permit de puiser à une source riche et féconde d'indispensables connaissances scientifiques, et c'est à notre Maître, M. le Professeur MACÉ, *à qui nous saurons toujours gré d'avoir su nous guider dans cette branche des infiniments petits et qui a bien voulu présider notre jury, que nous devons de nous avoir conseillé dans le choix de notre sujet de thèse.*

Vers un autre de nos maîtres aussi va notre reconnaissance; séparé de notre chère patrie, suivant de loin, de si loin, la lutte angoissante des nôtres contre le cataclysme humain — humain est-il le mot ? — nous avons reçu un réconfort salutaire de la part de M. le Professeur Pierre PARISOT, *dont nous avons pu apprécier la bonté en même temps que la valeur des leçons magistrales de Médecine légale.*

Notre gratitude va également à M. le Professeur MEYER, *doyen de la Faculté de Médecine, qui, pendant cette glorieuse épopée, n'a pas cessé un instant de s'intéresser aux élèves serbes. Nous avons été gratifié à plusieurs reprises de sa noble et haute bienveillance et nous lui en sommes profondément reconnaissant.*

De tous nos Maîtres de la Faculté, nous conserverons un souvenir de gratitude, en particulier de M. le Professeur ANCEL, *dont nous fûmes pendant deux ans le préparateur d'anatomie. Pour son précieux enseignement, nous le prions de croire à l'assurance de notre inaltérable reconnaissance.*

MM. les Professeurs VAUTRIN, HERRGOTT, SIMON, HAUSHALTER, VILLEMIN, GARNIER, BOUIN, *MM. les Professeurs agrégés* ANDRÉ, JACQUES, G. MICHEL, FAIRISE *nous ont donné, soit au lit du malade, soit dans leurs leçons, un enseignement qui restera toujours la base même de nos connaissances médicales et auquel nous nous reporterons toujours avec fruit lors des difficultés de notre carrière.*

D'un souvenir ému, nous saluons la mémoire de M. le Professeur CHARPENTIER, *que nous revoyons encore nous faire son cours, malade, oubliant sa souffrance pour nous faire profiter, nous, jeunes étudiants, de sa science érudite.*

M. le Professeur ETIENNE *montra à notre égard des sentiments paternels dont notre cœur ressentira toujours l'émotion reconnaissante.*

Nous réservons une pensée cordiale et affectueuse à MM. les Docteurs Joseph ETIENNE, M^me^ DRUESNE, CHAMPION *et aux camarades d'études,* MM. KOSTITCH, M^lle^ BEOGRADATZ, STANITCH et ROY.

Au moment de quitter Nancy, nous emporterons de sa Faculté de Médecine un souvenir inoubliable, et les années que nous y avons passées laisseront leur empreinte toute notre vie en notre mémoire.

Elles ont scellé dans notre cœur l'amour de la France.

INTRODUCTION

La guerre, si longue et si pénible, qui vient de se terminer, a remis la saccharine à l'ordre du jour et l'a rendue un produit de première nécessité. Le manque de sucre l'a appelée à remplacer officiellement la saveur si recherchée de la saccharose. Aussi nous a-t-il paru intéressant d'y consacrer une étude spéciale.

L'idée première de notre thèse inaugurale nous a été donnée par notre Maître, M. le Professeur Macé; c'est sur ses conseils et sous son inspection directe que nous avons entrepris ce travail.

Les propriétés antiseptiques de la saccharine ont été très imparfaitement mises en valeur. Ceux que cette question a intéressés plus particulièrement l'ont traitée incomplètement. S'ils ont voulu voir dans la saccharine un antiseptique digne de l'attention des praticiens, ils ont été battus en brèche par d'autres auteurs, dont les expériences imparfaites tendaient à rayer cette substance de la liste des antiseptiques.

Le but principal de notre modeste travail était de mener à bien une série d'expériences bactériologiques, qui puissent nous indiquer d'une façon plus précise à quel point la saccharine était antiseptique. Malheureusement, nous n'avons pu donner à notre étude l'expansion désirée; la bonne volonté ne nous manquait certes pas, le temps non plus. Mais au cours de la guerre, à Nancy, ville du front, les laboratoires de la Faculté se trouvaient dans un état voisin du dénuement : les matières de première utilité ayant été, par moment, difficiles à se procurer. Aussi, nous avons été obligé de réduire nos expériences à la plus simple expression.

Depuis 1879, époque de la découverte de la saccharine, aucun travail d'ensemble n'a paru. Seule l'étude chimique de ce produit, bien menée par Fahlberg et Ira Ramsen et résumée rapidement dans tous les traités classiques de chimie, a fait l'objet d'un chapitre complet dans la thèse de Defourniel (17).

Des articles nombreux, sans cohésion, ont paru dans différents journaux médicaux ou chimiques, qui résument seulement la façon de voir de tel ou tel expérimentateur. C'est pourquoi nous avons fait précéder la partie originale de notre travail de quelques chapitres qui donneront une vue d'ensemble sur l'étude de la saccharine.

Notre thèse se divise ainsi qu'il suit :

CHAPITRE I. — Court aperçu historique.

CHAPITRE II. — Etude chimique de la saccharine où nous avons voulu réunir les travaux les plus intéressants des chimistes à ce sujet.

CHAPITRE III. — Etude physiologique de la saccharine.

Cette partie de notre thèse est la synthèse des différents articles parus dans les journaux.

Nous avons cherché à grouper dans un ordre rationnel les données des différentes communications pour en tirer une conclusion générale.

Chapitre IV. — La saccharine en thérapeutique et en pharmacologie. Ici encore, nous avons rassemblé les différents essais d'application pratique qui sont restés, n'étant pas groupés, en partie ignorés jusqu'à présent.

Chapitre V. — Saccharine et hygiène. Dans ce chapitre, nous avons voulu réunir les études faites, au sujet de la saccharine, par des assemblées chargées de veiller sur la santé publique.

Le Chapitre VI est consacré aux propriétés antiseptiques de la saccharine.

Enfin, dans le Chapitre VII, nous avons formulé nos conclusions générales au sujet du pouvoir antiseptique de la saccharine.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La découverte de la saccharine remonte à l'époque des grands travaux chimiques sur la série aromatique. C'est à Fahlberg, de New-York, que l'*American Chemical Journal* (1879, 1°, p. 170) l'attribue.

Mais si cet auteur, après avoir breveté son produit, l'a vu désigner, surtout en Allemagne, sous le nom de saccharine de Fahlberg, de grandes controverses ont eu lieu entre lui et Ira Ramsen. En 1879, Witting, en oxydant le paracrésylsulfanide (synthétisé par Anna Wolkow) au moyen du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique, avait déjà obtenu, avant Fahlberg, comme produit accessoire, une substance de saveur sucrée.

Des recherches encore antérieures ont trait à la découverte de la saccharine. Citons celles de Engelhardt, de Latschineff, de Beckurts, etc.

Aussi les revendications s'étaient-elles multipliées. Jungfleisch, dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* (1888, p. 172), étudie longuement ces querelles. Nous en négligerons les détails pour fixer la date de la découverte de la saccharine à l'année 1879.

Toutefois, si cette découverte est américaine, le nom avait été déjà créé par un chimiste français : Peligot avait antérieurement appelé saccharine la lactone de l'acide saccharique obtenue en faisant réagir de l'hydrate de chaux sur une solution bouillante de lévulose. En s'emparant de ce nom, donné antérieurement à un composé, pour l'appliquer à un autre tout à fait différent, Fahlberg a provoqué des confusions regrettables.

Jusqu'en 1886, cette substance, brevetée déjà par les industriels, n'était connue que des spécialistes; on la considérait comme une curiosité. Ses propriétés édulcorantes avaient immédiatement suggéré l'idée de l'utiliser dans l'alimentation des diabétiques. Et Ivan Levinstein (44), dans une conférence à la Society of chemical Industry, considérait la découverte de la saccharine comme une gloire de la chimie moderne.

Nous trouvons, à cette époque, une lecture abondante mais fantaisiste sur la saccharine; nous la laissons volontiers de côté.

En France, le *Moniteur scientifique de Quenesville* a publié en 1886 le secret industriel de la préparation de la saccharine. Depuis lors, après une période d'enthousiasme, elle est devenue, pendant plusieurs dizaines d'années, un

objet d'étude pour les chimistes, les physiologistes, les thérapeutes et les hygiénistes de tous pays. Nous en laissons l'historique de côté. Nos deuxième, troisième, quatrième et cinquième chapitres sont en quelque sorte une revue chronologique de ces travaux.

Le pouvoir antiseptique de la saccharine a été traité accidentellement, et très superficiellement, par la plupart des auteurs qui ont étudié ce produit au point de vue physiologique. C'est surtout son action sur les différentes fermentations qui a été complètement envisagée.

Adduco et Mosso (2), en 1887, ont publié leurs expériences au sujet de l'action de la saccharine sur la fermentation alcoolique. Bruylants, l'année suivante, a vérifié leurs résultats et recherché l'influence de cette substance sur le développement du *mycoderma aceti* pendant la fermentation acide de la bière.

Les effets de la saccharine sur la fermentation alcaline des urines ont été remarqués par Adduco (2), Clément (12 *bis*), Mercier (43), Noël (45); Reynier et Mercier ont cherché, dès 1887, l'application pratique de ces propriétés dans le traitement des affections des voies urinaires.

Ses propriétés antiputrides sont étudiées par Salkovski (55), Constantin Paul (15), Paschkis (47), Abeles (1).

Paschkis (47), en 1898, a recherché expérimentalement et d'une façon complète l'action de la saccharine sur la fermentation du lait. Constantin Paul (14), en 1888 et les années suivantes, préconise devant l'Académie de Médecine la saccharine comme antiseptique du tube digestif.

A côté des expériences précédentes, nous n'avons trouvé que de rares essais au sujet de l'action de la saccharine sur des espèces microbiennes déterminées. Signalons à ce sujet les travaux de Constantin Paul, en collaboration avec Marfan, de Paschkis, d'Abeles (1), et la thèse de Fayol (25).

CHAPITRE II

Étude chimique de la Saccharine

Définition

La saccharine, ou sucre de houille, ou sucre de Fahlberg, a pour formule chimique :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO \\ SO^2 \end{cases} > AzH.$$

Elle est l'imide de l'acide orthosulfobenzoïque; elle résulte de la déshydratation de cet acide qui est instable à l'état de liberté. C'est-à-dire que par son origine chimique, la saccharine est un corps obtenu synthétiquement, appartenant à la série aromatique. Ce qui démontre qu'elle n'a de commun avec les hydrates de carbone que le nom.

Préparation

Les différents laboratoires chimiques ont chacun des méthodes plus ou moins diverses de préparation de la saccharine. Ces procédés constituent les brevets de laboratoires industriels. On pourrait retirer ce produit du goudron de houille, mais on se sert d'ordinaire d'un hydrocarbure, le toluène (C^6 H^5, CH^3), extrait lui-même par distillation fractionnée des huiles légères provenant du goudron de houille.

Ad. Wurtz (66) résume dans son Dictionnaire de Chimie (2e suppl., V, p. 412), les manipulations successives de préparation de la saccharine de la façon suivante :

Le toluène, traité par l'acide sulfurique fumant, fournit un mélange d'ortho et de parasulfotoluène, avec une proportion d'autant plus grande que l'on opère à la température plus basse; on les sépare de l'excès d'acide sulfurique en passant par les sels de Ca, qui sont eux-mêmes transformés en sel de Na; ces derniers, traités par PCl^5, fournissent un mélange d'ortho et de parachlorosulfotoluène; le dérivé para est solide, l'ortho est liquide et séparé par turbinage.

L'orthochlorosulfotoluène est transformé en sulfamidotoluène par le gaz ammoniac ou par le carbonate d'ammonium; le sulfamidotoluène, oxydé par une solution étendue de permanganate, fournit la saccharine à l'état de sel de K.

Voici en détail les différentes phases de réactions successives, d'après les premiers rapports de Fahlberg et de Ira Ramsen :

1. On traite le toluène, à froid, par l'acide sulfurique fumant, ou, mieux, on le chauffe au bain-marie, à une température ne dépassant pas 100°, en présence de l'acide sulfurique ordinaire. L'action de l'acide est facilitée, quand on renferme le mélange dans des vases clos, tournant sur des axes horizontaux :

$$\underset{\text{toluène}}{C^6H^5, CH^3} + \underset{\text{ac. sulf.}}{SO^4H^2} = C^6H^4\begin{cases} CH^3 \\ SO^2OH \end{cases} + H^2O$$

$$= \text{monosulf.}$$

$$\text{acide de tol.} + \text{eau}$$

2. Quand le toluène a disparu, on verse le mélange dans des vases en bois remplis en partie d'eau froide, et on agite le liquide avec de la craie, qui neutralise l'excès d'acide sulfurique et donne deux sels de chaux isomères, l'ortho et le para :

$$2\left(C^6H^4\begin{cases} CH^3 \\ SO^2OH \end{cases}\right) + SO^4H^2 + 2\,(Ca,\ CO^3) =$$

$$\left(C^6H^4\begin{matrix} CH^3 \\ SO^3 \end{matrix}\right) 2\,Ca + Ca\,So^4 + 2\,CO^2 + 2\,H^2O.$$

La masse neutralisée est filtrée à la presse pour en séparer le sulfate de chaux précipité qu'on lave à l'eau chaude, en ayant soin d'ajouter les eaux de lavage au liquide filtré.

3. Les sels organiques de chaux ainsi obtenus sont traités par le carbonate de sodium. On obtient des sels de soude qui se dissolvent, et du carbonate de chaux qui se précipite. On sépare, au filtre-presse, le carbonate calcique de la solution contenant les sels de soude :

$$\left(C^6H^4\begin{cases} CH^3 \\ SO^3 \end{cases}\right) 2\,Ca + Na^2CO^3 = Ca\,CO^3 + 2\,C^6H^4\begin{cases} CH^3 \\ SO^2ONa \end{cases}$$

4. La solution des sels de soude est évaporée, soit à l'air libre, soit en vase clos, dans le vide, jusqu'à ce qu'une prise d'essai se solidifie par le refroidissement. On projette la solution alors dans des vases en bois ou en fer, où le produit se solidifie par refroidissement. On enlève les cristaux, on les brise en menus fragments et on les fait sécher à l'étuve, jusqu'à ce que la dessication soit complète.

5. On convertit ensuite les sulfonates en chlorures; pour cela, on les additionne de trichlorure de phosphore aussi sec que possible. Le mélange est placé dans des vases en fer étamé, et on fait passer un courant de chlore jusqu'à ce que la réaction soit terminée. Pour régulariser la température, on refroidit l'appareil avec un courant d'eau. On enlève l'oxychlorure de phosphore résultant de la décomposition, que l'on utilise en le dissolvant dans l'eau et le mettant en contact avec du chlorure de chaux. Il se forme du phosphate de chaux et il se dégage du chlore :

$$C^6H^4\begin{cases}CH^3\\SO^3Na\end{cases} + PhCl^3 + 2NaCl = C^6H^4\begin{cases}CH^3\\SO^2Cl\end{cases} - PhOCl^3 + NaCl.$$

Les deux chlorures, ortho et para, sont refroidis lentement dans l'appareil. Lorsque le composé para s'est déposé en larges cristaux, on élimine facilement le liquide à l'aide d'un appareil centrifuge. On enlève au résidu cristallin tout le chloro-sulfonide liquide, en le lavant à l'eau froide. L'ortho-sulfonide peut seul donner de la saccharine; aussi, dans le but de le débarrasser du para, on le refroidit avec de la glace pour faire déposer les dernières traces du para cristallisé.

Ce para obtenu comme produit accessoire, est décomposé en toluène, acide chlorhydrique et sulfureux, en le mélangeant avec du charbon, humectant le mélange et le soumettant sous pression à l'action de la vapeur surchauffée. Cette décomposition s'opère en deux étapes :

$$1^{o} \quad C^{6}H^{4}\begin{cases} CH \\ SO^{2}Cl \end{cases} + H^{2}O = C^{6}H^{4}\begin{cases} CH^{3} \\ SO^{2}OH \end{cases} + HCl$$

$$2^{o} \quad 2\left(C^{6}H^{4}\begin{cases} CH \\ SO^{2}OH \end{cases}\right) + C = 2\,(C^{6}H^{5}CH^{3}) + CO^{2} + SO^{2}.$$

6. Le chloro-sulfonide liquide ortho est converti en ortho-toluène-sulfamide, au moyen du carbonate d'ammoniaque solide, dans les proportions voulues, et en soumettant le mélange à l'action de la vapeur.

L'acide carbonique se dégage, et il reste un mélange de sulfamide et de chlorure d'ammonium :

$$C^{6}H^{4}\begin{cases} CH^{3} \\ SO^{2}Cl \end{cases} + (AzH^{4})^{2}CO^{3} = C^{6}H^{4}\begin{cases} CH^{3} \\ SO^{2}AzH^{2} \end{cases} + AzH^{4}Cl + H^{2}O + CO^{2}.$$

Comme le mélange se solidifie facilement par le refroidissement, on ajoute de l'eau froide, pour prévenir cette solidification et pour dissoudre le chlorure d'ammonium, le sulfamide restant à l'état solide. On élimine le liquide à l'aide de l'appareil centrifuge.

7. On oxyde alors le sulfamide, de préférence par le permanganate de potasse. Il se précipite du bioxyde de manganèse, de l'alcali libre, du carbonate alcalin, un orthosulfamidobenzoate alcalin. Il faut neutraliser avec soin, par un acide minéral, le liquide alcalin, pendant le processus d'oxydation, surtout avant l'évaporation, car

sans cette précaution, le sulfamidobenzoate formé se décomposerait en ortho-sulfoniquebenzoate et ammoniaque libre.

Le processus d'oxydation est représenté par :

$$C^6H^4 \begin{cases} CH^3 \\ SO^2AzH^4 \end{cases} + 3O + NaOH = C^6H^4 \begin{cases} CO\,ONa \\ SO^2AzH^2 \end{cases} + 2H^2O.$$

En précipitant par un acide minéral, HCl par exemple, on obtient à l'état pur le sulfamide-benzoïque ou acide anhydro-sulfaminebenzoïque ou saccharine :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO\,O\,Na \\ SO^2\,Az\,H^2 \end{cases} + H\,Cl = Na\,Cl + H^2O + C^6H^4 \begin{cases} CO \\ SO^2 \end{cases} > Az\,H$$

saccharine.

A l'expiration du brevet de Fahlberg et List, les chimistes ont cherché le perfectionnement à ce procédé assez long qui présentait un inconvénient : le rendement en sulfochlorure ortholiquide était assez médiocre, augmentant ainsi considérablement les frais de fabrication du produit final. Chaque modification apportée a été l'objet d'un nouveau brevet spécial à une usine chimique.

Nous laissons de côté volontiers ces divers procédés pour nous arrêter seulement à celui qui a été breveté par la Société chimique des usines du Rhône, en 1896. Il consiste à régler l'action de l'acide chloro-sulfurique sur le toluène, de façon que la totalité de toluène soit transformée en un mélange des sulfo-chlorures liquide et solide. Cet acide chloro-sulfurique est obtenu par la combinaison de l'acide chlorhydrique avec l'anhydride sulfurique. L'avantage de cette méthode est d'éviter la formation d'autres produits organiques et d'impuretés.

D'après une lettre qu'a bien voulu nous adresser M. le Secrétaire général de cette Société, les usines du Rhône fabriquent encore aujourd'hui la saccharine de cette façon. Ce procédé a été ensuite adopté, à l'expiration du brevet, par tous les fabricants de saccharine, car il est estimé par tous comme beaucoup plus simple et rationnel que l'ancien système de Fahlberg.

Dans le procédé des usines du Rhône, le perfectionnement consiste à maintenir pendant la réaction la température au-dessous de + 5° et d'employer un grand excès d'acide chloro-sulfurique.

Voici comment ils opèrent, d'après Noël (45) :

Quatre Kgr. d'acide chloro-sulfurique sont refroidis vers 0° et l'on fait lentement arriver 1 Kgr. de toluène, en remuant constamment la masse, de façon que la température ne dépasse pas + 5°.

Quand tout le toluène est ajouté, on agite encore douze heures pour finir la réaction. On coule ensuite sur de la glace pour détruire l'excès d'acide chloro-sulfurique. Les sulfochlorures qui précipitent sont séparés par décantation de l'eau provenant de la glace fondue. Leur poids est à peu près le rendement théorique correspondant à l'équation :

$$C^6H^5.CH^3 + SO^2\begin{<}{OH}{Cl} = C^6H^4\begin{<}{CH^3}{SO^2Cl} + H^2O$$

On sépare le sulfochlorure para solide, en refroidissant la masse au moins à — 10° pendant douze heures, et en filtrant le chlorure cristallisé. Le sulfochlorure liquide est lavé à grande eau pour enlever les dernières traces d'acide.

Ce procédé permet d'obtenir 60 % de saccharine.

Pour finir, nous désirons dire quelques mots d'une méthode spéciale préconisée par Heyden. Ce dernier oxyde le sulfamidotoluène au moyen d'un appareil électrolytique, se composant de deux chambres, séparées par un diaphragme. Il met dans le compartiment anodique une solution de dix parties de sulfamidotoluène dans cent parties de lessive de soude à 4 %, et dans le compartiment cathodique une solution de potasse à 15 %. L'intensité de courant est de 5.490 ampères au mq. à l'anode, et de 8.600 ampères au mq. à la cathode. Pour éviter la formation d'amides, il ajoute de temps en temps de la lessive de soude pendant l'électrolyse. Celle-ci terminée, la saccharine est précipitée par l'acide chlorhydrique.

D'après certains auteurs, la saccharine renferme souvent comme impureté de l'acide parasulfamidobenzoïque; William Pope (58) préconise le traitement de ce mélange par l'acétone pour séparer la saccharine de cet acide.

Le procédé de purification de la saccharine qui a fait l'objet d'un brevet du docteur Rudt, de Karlsruhe (1895), consiste à traiter la saccharine à chaud par le xylène ou un autre carbure aromatique.

Propriétés physiques et chimiques

La saccharine est une poudre blanche, amorphe, partiellement composée de petits cristaux. A l'examen microscopique, on y voit, d'après Adduco (3), des cristaux de forme mal définie, en petite quantité. Par évaporation spontanée de certains de ses dissolvants, elle peut cris-

talliser en prismes courts et épais, ou en écailles tabellaires (DÉFOURNEL). La solution dans l'acétone donne des cristaux en forme de prismes monocliniques.

Elle est inodore, mais sous l'influence de la chaleur, elle dégage, comme nous le verrons un peu plus loin, une odeur d'amandes amères. Une des caractéristiques de la saccharine, qui en a fait l'objet de tant d'études et lui a procuré son nom prétentieux, est sa saveur sucrée extrêmement prononcée. Elle est encore nettement perceptible dans une solution d'un gramme dans 70 litres d'eau. Par comparaison avec le pouvoir sucrant du sucre du commerce, qui pour être senti avec une égale intensité, doit se trouver en proportion d'un gramme sur 250, il est facile d'établir que la saccharine est environ 280 fois plus douce que la saccharose. C'est le chiffre généralement admis; et si l'on ne se trouve pas d'accord à ce sujet, c'est que vraiment le moyen d'appréciation ne peut avoir qu'une valeur relative. A côté de cette grande différence dans son pouvoir sucrant, la saccharine à dose rigoureusement calculée pour équivaloir à celle de sucre employée dans une boisson quelconque, est moins agréable au goût que la saccharose. Ce fait est surtout marqué dans les doses un peu plus élevées; une solution assez concentrée ou de la saccharine en poudre produisent sur l'appareil gustatif une telle excitation nerveuse que le goût est faussé; la saveur sucrée disparaît, et elle est suivie d'une sensation amère désagréable, persistant très longtemps et s'accompagnant d'une impression de sécheresse et d'âcreté dans l'arrière-gorge.

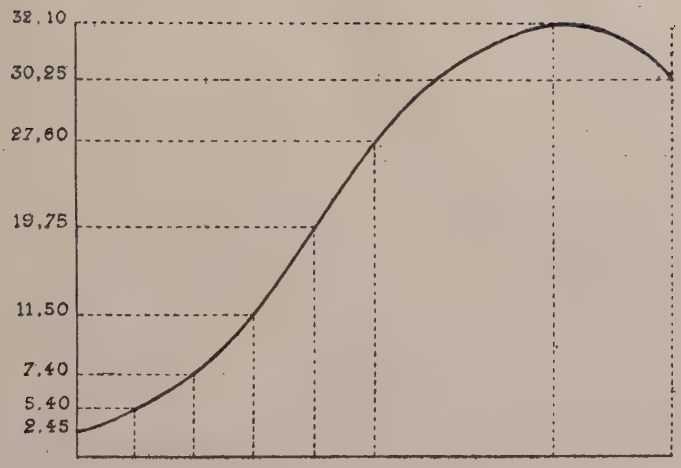
Solubilité

La saccharine est peu soluble dans l'eau froide; d'après Girard (33), un litre d'eau à 15° dissout 2 gr. 41 de saccharine. Rey (52) donne le chiffre de 2 gr. 45; d'autres auteurs 3 gr. 55. Mosso (2) trouve que 100 parties d'eau dissolvent 0 gr. 2305 à 25°. De même que l'acide salicylique, elle se dissout mieux dans l'eau chaude, est très soluble dans l'eau bouillante; malheureusement, par le refroidissement, elle se dépose à l'état cristallin et il ne reste en solution que 3 gr. 32 par litre. Ces solutions aqueuses sont fortement acides. Elle se dissout plus facilement dans l'eau additionnée d'un peu d'alcali, surtout de leurs carbonates.

La saccharine est davantage soluble dans l'éther, on peut obtenir une solution de 4 gr. 68 par litre; l'éther a la propriété de l'enlever de ses dissolutions aqueuses; il en est de même de l'éther de pétrole. L'acétone, l'aldéhyde, la glycérine, le sirop de glycose, la ligroïne la dissolvent également assez bien. Elle est à peine soluble dans la benzine, le chloroforme et le sulfure de carbone, insoluble dans l'eau acidulée; les acides la précipitent de ces dissolutions aqueuses.

Son meilleur dissolvant est l'alcool. Sa solubilité est d'autant plus grande que l'alcool est plus concentré avec un maximum à 80 %; à partir de ce degré, la solubilité diminue jusqu'à 100°.

Defournel (17) représente cette solubilité en grammes de saccharine par litre d'alcool sur le graphique suivant :



Action de la Chaleur, de l'Air et de la Lumière sur la Saccharine

La saccharine brûle avec une flamme fuligineuse jaune et laisse un résidu de sels de soude, ce qui indique qu'elle n'est pas complètement pure (EGASSE). Les auteurs s'accordent à dire que la saccharine ne s'altère pas à 100°. Chauffée légèrement, elle dégage une odeur d'amandes amères qui apparaîtrait même à la température élevée d'une chambre. Certains chimistes estiment que c'est une caractéristique de la saccharine; pour d'autres, ce produit absolument pur, chauffé, ne dégage pas cette odeur, due aux petites quantités de benzaldéhydes qu'elle contient. En tout cas, elle est très prononcée lorsqu'on chauffe la saccharine mélangée au carbonate de potasse.

Nous tenons à signaler ici un travail italien, que nous n'avons pu consulter; d'après son titre, il semblerait que la saccharine subisse un processus de décomposition spontanée (Condelli : Demolizione spontanea della saccharina. *Boll. chim. farm.*, Milano, 1912, p. 639-644). La saccharine fond à 118°-120° donnant un liquide jaune clair, qui bout à quelques degrés plus haut. Vers 150°, elle se volatilise et donne des vapeurs blanches irritantes, qui se condensent en petites aiguilles présentant les propriétés d'acide benzoïque. Celles-ci ont toutefois une saveur légèrement sucrée, qui est due, d'après les auteurs américains, à une très petite quantité de saccharine non décomposée et entraînée par les vapeurs.

L'air et la lumière ne paraissent pas avoir d'action notable sur la saccharine. Rey (52) en avait exposé au soleil plusieurs flacons renfermant des solutions aqueuses, alcooliques et éthérées de titres différents. Après trois mois, il n'avait remarqué aucune altération appréciable. Enfin, la saccharine est sans action sur la lumière polarisée.

Propriétés chimiques

La saccharine est, comme nous l'avons vu, l'imide de l'acide orthosulfobenzoïque; il doit, par conséquent, posséder un caractère acide. Elle rougit en effet le papier bleu de tournesol.

L'acidité d'une solution de saccharine à saturation, correspond, par litre, à celle d'une solution d'acide sulfurique à 30 centigrammes par litre, c'est-à-dire qu'elle

est dix fois plus faible que celle de l'acide sulfurique (Noël).

Comme un acide, elle se combine avec les alcalis et les carbonates dont elle déplace l'acide carbonique; de même elle déplace l'acide borique et décompose à chaud le ferricyanure de potassium en acide cyanhydrique et en ferrocyanure ferro-ferrique.

L'acide sulfurique concentré à froid est sans action sur la saccharine; il en est de même des autres acides concentrés. Chauffée avec l'acide chlorhydrique, elle donne lieu à un dégagement de gaz ammoniaque. Rey (52) a démontré, en faisant des expériences sur une solution aqueuse saturée, que le chlore, le brome, l'iode, les divers acides minéraux, l'acide sulfhydrique, le sulfhydrate d'ammoniaque, la potasse, la soude, les chromates, les ferrocyanures, le permanganate de potasse, les dérivés diazoïques, le chlorure de diazobenzol, de diazonaphtaline, l'acide diazobenzol sulfureux, l'amidoazobenzol sont sans action sur la saccharine.

Chauffée avec de la chaux, elle produit de l'ammoniaque; d'après Egasse (23), il y aurait dégagement d'aldéhyde benzoïque. Chauffée avec plusieurs fois son poids de carbonate de soude, la saccharine se carbonise avec dégagement de vapeurs de benzol. Si l'on dissout le résidu dans l'eau que l'on filtre et sature par l'acide azotique, la liqueur additionnée de nitrate de baryte donne un précipité blanc. Il ne se forme aucun précipité avec l'azotate ou le sous-acétate de plomb; avec l'azotate mercureux, elle précipite en blanc.

La saccharine ne réduit pas la liqueur de Bareswill. Rouques (27) prétend avoir obtenu, en ajoutant au réactif

bouillant une solution chaude de saccharine, acidulée par $H^2 SO^4$, un précipité d'oxyde cuivreux rouge. Cette réduction de la liqueur de Bareswill par la saccharine a été niée par d'autres auteurs; Defournel, en particulier, affirme ne pas l'avoir obtenu avec la saccharine chimiquement pure, provenant de trois cristallisations troublées successivement au sein du xylène bouillant.

Une réaction chimique très importante, comme nous le verrons un peu plus loin, est la suivante : la saccharine, chauffée avec une solution concentrée de soude, se transforme facilement en acide salicylique. Chauffée avec de la potasse, elle fournit l'acide paroxybenzoïque. PCl^5 la transforme, à 120°-140°, en chlorure d'o-cyanobenzènesulfonyle. Chauffée avec l'alcool méthylique, à 170°, elle fournit l'éther méthylique de l'acide sulfamidobenzoïque. Elle accélère la décomposition de nitrite d'Am. en azote et eau.

M. le Professeur Barral donne dans son « Précis d'analyse chimique qualitative » les réactions colorées suivantes de la saccharine :

a) Un mélange avec un peu de résorcine et d'acide sulfurique concentré est chauffé avec de la saccharine jusqu'à coloration verte; en ajoutant de l'eau et un alcali, on a une belle fluorescence verte;

b) Fondu avec de la soude, la saccharine se transforme en salicylate, facile à reconnaître par la coloration violette avec le chlorure ferrique;

c) Un peu de phloroglucine en solution sulfurique est chauffé avec une trace de saccharine; le liquide prend une coloration violette;

d) Une solution de para diazonitraaniline est ajoutée goutte à goutte, en agitant, à un peu de saccharine dissoute dans 10 cm^3 d'eau et dans deux gouttes de soude à 10 % jusqu'à disparition de la teinte vert-jaunâtre du liquide. On verse 10 cm^3 d'éther, on agite, on décante la partie aqueuse; on ajoute à la solution éthérée 20 gouttes de soude à 10 %; en agitant, la couche aqueuse se colore en brun-jaunâtre, tandis que la couche éthérée est verte.

Sels et Dérivés

Nous avons vu que la saccharine, grâce à son caractère acide, peut se combiner facilement avec les bases minérales et organiques pour donner des sels définis, généralement bien cristallisés. A la manière d'autres imides, la saccharine se conduit comme un acide assez énergique. Elle fournit des composés salins, dans lesquels le métal remplace H du groupe = AzH. Une étude complète de ces corps ne peut avoir lieu ici. Nous nous contenterons d'énumérer les plus importants en nous arrêtant à certains sels qui, possédant les mêmes qualités édulcorantes que la saccharine, présentent un intérêt particulier. Parmi ceux-ci, certains sont beaucoup plus solubles dans l'eau, aussi les fraudeurs les emploient-ils de préférence, d'autant plus qu'étant insolubles dans l'éther, la recherche de la saccharine dans les produits falsifiés peut rester négative.

Les saccharinates métalliques sont obtenus par double décomposition entre les saccharinates de soude et les sulfates métalliques dans l'eau ou l'alcool ou par décomposition des carbonates métalliques par la saccharine.

Nous avons vu que la saccharine pure, acide, est peu soluble dans l'eau. Cette solubilité est augmentée par l'addition d'un carbonate alcalin. Par cette addition, la saccharine se décompose, l'acide carbonique du carbonate alcalin est déplacé et il y a formation d'un saccharinate correspondant. Pour neutraliser 1 gramme de saccharine, il faut 0 gr. 35 d'hydrate de potasse.

Ces saccharinates ainsi formés sont des sels cristallisés, de couleur blanche, possédant un grand pouvoir sucrant. Ils sont peu solubles dans l'alcool et l'éther, mais très solubles à l'eau.

Parmi les saccharinates, le plus employé est le saccharinate de soude. Quand on neutralise exactement par la soude ou le carbonate de sodium une solution de saccharine, il se forme l'imide o-sulfobenzoïque sodé, le saccharinate de sodium :

$$C^6 H^4 \begin{cases} CO \\ SO^2 \end{cases} > Az\,Na.$$

Ce sel a été obtenu par Fahlberg et List, par action d'une solution alcoolique de cette base sur une solution alcoolique chaude de saccharine. A la température ordinaire, un litre d'eau dissout 335 gr. de cette substance. Sa solubilité est donc environ 100 fois plus grande que celle de la saccharine acide. Il cristallise en grosses tablettes rhomboïdes. Il est, d'après Berthelot, 450 fois plus sucré que la saccharose. D'après le même auteur, dans une solution aqueuse, il s'hydrate lentement et se change en sel de l'acide o-sulfamidobenzoïque. Dans le commerce, il est connu comme matière sucrante sous les noms de cristallose, sucorine, sycose, sucrine, etc.

Ramsen avait obtenu par le même procédé que celui de préparation du sel précédent les saccharinates de potassium et de baryum, qui sont également très solubles dans l'eau.

Le saccharinate d'ammoniaque :

$$C^6H^4 \begin{cases} CO \\ SO^2 \end{cases} > Az - AzH^4,$$

breveté sous le nom de sucramine, s'obtient par l'action directe de l'ammoniaque sur la saccharine. Ce sel est également très soluble dans l'eau et se présente sous forme de cristaux blancs; il possède des propriétés sucrantes plus fortes que la saccharine et il paraît qu'il ne laisse pas d'arrière-goût à la gorge.

Voici la liste d'autres saccharinates qui ont été isolés : les saccharinates de cuivre, zinc, mercure, cadmium, fer, nickel, manganèse, cobalt, lithium, calcium, strontium, magnésium et plomb.

La saccharine donne aussi des combinaisons avec la morphine, la quinine et d'autres alcaloïdes, dans lesquelles la saveur amère des alcaloïdes a presque complètement disparu. Fahlberg avait obtenu plusieurs alcaloïdes combinés avec la saccharine. Ces préparations n'étaient pas à l'état de sels purs et ne cristallisaient pas. MM. Lumière avaient obtenu un saccharinate de quinine qui était sirupeux. Defournel (17) avait obtenu, en suivant le même procédé pour obtenir les saccharinates minéraux, un saccharinate de quinine bien cristallisé. Les éthers de la saccharine les mieux étudiés sont : l'éther éthylique et l'éther méthylique.

La saccharine, par condensation avec les phénols, donne des corps colorés, analogues aux phtaléines et nommés saccharéines. Ces saccharéines, dont les mieux connues sont la saccharéine de résorcine et le diéthylmétamidophénol, sont des colorants.

Citons pour mémoire d'autres dérivés connus de la saccharine, tels que Az-Oxyméthylsaccharine, Az-Phénylsaccharine, Az-Éthylène-bis-saccharine, Az-Mercaptoethylsaccharine, etc.

Recherches analytiques de la Saccharine

En possession d'un corps doué d'un pouvoir sucrant élevé, le fraudeur n'a pas hésité à substituer la saccharine au sucre, en pratiquant toute une série de falsifications. Pour combattre cette fraude lucrative, les chimistes ont inventé de nombreux procédés, permettant de trouver les moindres traces de cette substance dans les boissons et les produits alimentaires falsifiés. Cela nous entraînerait trop loin de les décrire tous ici; ils sont trop nombreux, et tous les savants y ont contribué, car il s'agit d'un véritable problème social. Nous nous bornerons à signaler les plus importants, renvoyant le lecteur aux ouvrages qui exposent les autres.

Les méthodes, basées sur la réaction que la résorcine et l'acide sulfurique donnent avec la saccharine, sont sensibles au millième. En traitant par l'éther le liquide à examiner, préalablement acidulé, puis en évaporant le dissolvant, on obtient un résidu éthéré. On sèche ce

résidu à 100°; dans un tube à essai, on ajoute à cette poudre de la résorcine en excès et quelques gouttes d'acide sulfurique, puis on chauffe. La présence de la saccharine produit un dégagement d'acide sulfureux en même temps qu'une coloration jaune-rouge, puis verte foncée. Après refroidissement, on étend d'eau et l'on ajoute de la potasse; le liquide devient immédiatement rouge avec une superbe fluorescence verte.

Nous donnons ici dans tous ses détails le procédé employé au Laboratoire municipal de Paris, d'après le travail de M. Truchon :

On introduit dans une boule à robinet 200 cm^3 au minimum du liquide à examiner; on acidule par quelques gouttes d'acide phosphorique à 10 % et l'on épuise, à trois reprises différentes, à l'aide d'un mélange à parties égales d'éther de pétrole et d'éther éthylique, en employant chaque fois environ 35-40 cm^3 du dissolvant. Les liquides provenant de ces trois épuisements sont réunis et lavés à l'eau distillée, puis mis à évaporer spontanément dans une capsule de platine.

Lorsque l'évaporation est complètement terminée, on ajoute 5-6 gouttes de lessive de soude pure dans la capsule, et, portant cette dernière au-dessus d'une faible flamme de bec Bunsen, on promène le liquide sur les parois de la capsule jusqu'à ce que, en continuant à chauffer doucement, on arrive à la fusion tranquille de la soude. C'est à ce moment qu'il faut procéder avec la plus grande précaution, pour éviter la décomposition de l'acide salicylique formé, le seul point de repère qui indique la fin de l'opération étant la disparition des petites

bulles qui se dégagent dans le liquide en fusion. On retire alors la capsule du feu; on laisse refroidir et on reprend le produit de fusion par l'eau distillée additionnée d'acide sulfurique faible jusqu'à réaction franchement acide.

La solution est introduite dans une boule à décanter et épuisée à deux reprises successives avec 30 cm^3 environ de benzine. Celle-ci est ensuite lavée à l'eau distillée, soigneusement décantée, filtrée et mise à évaporer spontanément dans une soucoupe de porcelaine, dans laquelle on a fait tomber une seule goutte de perchlorure de fer dilué à 1/10000 environ. S'il y a de l'acide salicylique, provenant de la décomposition de la saccharine, le perchlorure de fer prend une coloration caractéristique.

Berustein a indiqué le procédé suivant :

On dissout le résidu d'évaporation de l'éther de pétrole ou de l'éther ordinaire dans une solution de potasse à 25 ou 30 %, on ajoute du brome jusqu'à coloration persistante.

S'il y a de la saccharine, on voit se produire, au bout de quelques heures, un précipité jaune amorphe. Ce précipité recueilli est lavé à l'eau distillée. Au microscope, on le trouve formé de prismes transparents et d'aiguilles; chauffé sur une lame de platine, il se boursoufle beaucoup sans fondre et laisse un charbon volumineux, riche en potasse.

Par des observations répétées, Rose avait reconnu que l'acide tannique et les tannates des vins peuvent, par fusion avec les alcalis, engendrer également de l'acide salicylique. En se basant là-dessus, Schmidt indique un procédé pour rechercher la saccharine dans le vin (*Moni-*

teur scientifique, 1887, p. 1307). Dans *Druggis Bulletin* (avril 1887, p. 61), on trouve la description du procédé de la recherche de la saccharine dans le sucre.

L. Noël résume dans sa thèse une méthode pour découvrir la saccharine dans les urines. Dans *Phar. Weekbl*, 1907, n° 4), van den Driessen indique le moyen de trouver la saccharine dans la poudre de cacao.

Il faut encore consulter à ce sujet les derniers travaux de Boucher et Boungue (*Bull. chim. de Paris*, 1903, p. 411), et ceux de Jœrgensen, de Copenhague, résumés dans les *Annales de falsifications* (1909, n° 4).

Orlov a fait adopter par le Laboratoire municipal de Moscou un procédé spécial qui est résumé dans la *Presse médicale* (1901, n° 83, p. 220).

Dosage de la Saccharine

On a utilisé longtemps la méthode de Girard (Nouveaux remèdes, 24 juillet 1888) ; c'est un procédé, très approximatif, qui ne donne pas de bons résultats, d'après les auteurs qui l'ont essayé. Il consiste à doser calorimétriquement la fluorescéine, obtenue par la réaction de la saccharine chauffée avec un mélange de résorcine et d'acide sulfurique. L'intensité de la coloration est comparée au résultat d'expériences faites avec des poids connus de saccharine.

Il est un autre procédé, exact pour une quantité minima de 3 centigrammes de saccharine. Quoique plus compliqué, il a l'avantage de permettre le dosage de la saccharine, à l'état libre ou à l'état combiné, sous forme de sac-

charinate de soude ou d'ammonium. Il est applicable par conséquent à la recherche quantitative de cette substance dans les matières alimentaires. Defournel (17) l'a mis au point et le déclare très exact. Il est basé sur la transformation de la saccharine en saccharinate de soude et sur la décomposition de celui-ci par l'hypobromite de soude alcalin, à froid. Voici, d'après Defournel, le principe et les conditions pratiques de ce dosage :

Par simple contact à froid, la saccharine se combine avec l'ammoniaque pour donner le composé :

$$C^6 H^4 \begin{cases} CO \\ SO^2 \end{cases} > Az \,.\, Az\, H^4.$$

Ce sel d'ammoniaque, traité à froid par une solution alcaline d'hypobromite de soude, est décomposé d'après l'équation :

$$2 \left(C^6 H^4 \begin{cases} CO \\ SO^2 \end{cases} > Az \,.\, Az\, H^4 \right) + 3\, Br\, ONa =$$

$$= 2 \left(C^6 H^4 \begin{cases} CO \\ SO^2 \end{cases} > Az\, H \right) + 3\, Na\, Br + 3\, H^2\, O + 2\, Az.$$

A un atome d'Az dégagé par BrONa, correspond une molécule de saccharinate d'ammoniaque et par conséquent de saccharine de poids moléculaire 183.

A 183 gr. de saccharine correspond donc un atome d'Az qui, à 0° et à la pression de 760$^{m/m}$, occupe 11 litres 16, c'est-à-dire 111.600 dixièmes de cm^3. Par suite, à 1/10 de cm^3 d'Az dégagé correspondront 183/111.600 gr. de saccharine, c'est-à-dire 0 ctg. 164.

Le volume d'Az, évalué au 1/10 de cm^3 et multiplié par le facteur 0,164, indique donc en ctgr. le poids de saccharine contenu dans la prise d'essai.

Voici la marche à suivre : dans une boule à robinet, on introduit 250 cm^3 du liquide à examiner. On acidule assez fortement, par $H^2 SO^4$, à 1/10, afin de mettre la saccharine en liberté. Puis on épuise le liquide, à trois reprises différentes, chaque fois avec 50 cm^3 de mélange à parties égales d'éther ordinaire et de ligroïne légère; ce mélange a l'avantage de ne pas dissoudre certains acides organiques (l'acide tartrique, succinique). On réunit les liquides provenant de ces trois opérations et on lave parfaitement l'ensemble à l'eau distillée.

La solution de ligroïne éthérée est alors évaporée au bain-marie; le résidu est saturé par de l'ammoniaque dont on chasse l'excès au bain-marie. On reprend par quelques cm^3 d'eau distillée et on dose l'Az comme s'il s'agissait de l'urée.

Le nombre de 1/10 cm^3 d'Az multiplié par le facteur 0,169, indique en ctgr. le poids de saccharine contenu dans la prise d'essai. (Thèse de Defournel, p. 22.)

CHAPITRE III

Etude physiologique de la Saccharine

La question de nocuité de la saccharine a été fort discutée. Les adversaires de ce pseudo-sucre se sont demandé à juste titre : ce produit est-il toxique ? On ne saurait répondre aussi brièvement à cette question, et les savants ont dû pratiquer toute une série d'expériences sur les animaux et sur l'homme pour l'élucider.

Malgré les hautes compétences des chercheurs, les résultats obtenus sur certains points sont contradictoires.

Nous allons passer en revue ces différentes expériences et nous verrons quelles conclusions on peut en tirer. Nous étudierons dans un chapitre spécial les effets de la saccharine sur les êtres inférieurs, microbes et champignons. Ceci nous a particulièrement intéressé.

Action de la Saccharine sur la Germination des Graines

D'après la seule expérience que nous ayions trouvée à ce sujet, la saccharine a une action sur la germination des grains.

P. Loye (42) avait remarqué que les grains de cresson alénois, arrosés avec de l'eau distillée, commencent à germer dès le deuxième jour. En remplaçant l'eau distillée par une solution de saccharine acide à 1-2/000, ou par une solution de même concentration, neutralisée par du bicarbonate de soude, la germination a été énergiquement entravée. Quelques grains seulement se sont développés tandis que les autres sont restés inertes ou à peine gonflés.

Recherches sur les Grenouilles

Adduco et Mosso (2) ont poursuivi une série d'expériences sur les grenouilles. Ces animaux ne peuvent rester dans une solution de saccharine à cause de son acidité; mais quand celle-ci est neutralisée, elles vivent parfaitement bien. Des grenouilles maintenues un mois dans ce dernier milieu n'ont présenté aucune différence avec d'autres qui vivaient dans l'eau pure, sauf que leurs urines étaient douces, de même que leur contenu stomacal.

D'autre part, des injections sous-cutanées à forte dose d'une solution concentrée de saccharine n'ont produit aucun changement dans les fonctions de l'organisme; le cœur, la respiration, les centres nerveux, la sensibilité

n'ont été aucunement influencés. En sacrifiant plusieurs de ces animaux, on a pu déterminer que leurs urines commençaient à devenir douces quinze minutes après l'injection. Les auteurs italiens n'indiquent pas les quantités exactes de saccharine injectée, mais Loutzenko (41) a obtenu aux doses de 0 gr. 2 à 0 gr. 50 de la solution alcaline des résultats tout à fait opposés. Dans ces conditions, l'injection sous la peau d'une grenouille a une action manifeste sur le cœur.

Il a remarqué que la saccharine alcaline injectée à 0,20 0,50 provoque toujours une inégalité des contractions cardiaques. Plus la dose est élevée, plus celles-ci sont fréquentes et de plus grande amplitude. Très souvent, au bout d'un certain temps, il manque 3-5 contractions. Plusieurs grenouilles ont succombé une heure après, le cœur s'étant arrêté en diastole.

Le bicarbonate de soude employé même à des doses plus élevées n'a rien déterminé d'analogue.

Cette expérience nous paraît invraisemblable, étant donné que les autres expérimentateurs n'ont jamais observé de pareils phénomènes; Paschkis, en particulier, n'a constaté aucune influence de la saccharine sur le cœur chez un chien qui en avait reçu 4 grammes par la jugulaire.

Recherches sur les Chiens, Cobayes et Lapins

Adduco et Mosso (2), administrant à un chien de la saccharine, avec une ration alimentaire déterminée, ont fait une étude assez complète des échanges nutritifs, en

analysant journellement les urines émises. Ils en ont mesuré la quantité et déterminé la densité, la réaction, la quantité d'urée, d'acide hippurique, d'acide sulfurique, d'acide phosphorique et de chlorures pendant vingt-deux jours. D'autre part, au cours de ces expériences, ils ont observé la circulation, la respiration, l'appétit, les phénomènes nerveux, les fonctions alvines, l'intelligence, la vivacité et la sensibilité de l'animal.

Ils ont résumé leurs résultats comme suit :

1. Rien d'anormal chez un chien qui avait ingéré trente-sept grammes de saccharine en dix jours.

2. Le poids du chien est resté le même.

3. Aucune modification de la densité ou de la réaction des urines, non plus que de la quantité journalière d'urée, d'acide hippurique, d'acides sulfurique et phosphorique.

4. On a observé une augmentation dans l'élimination des chlorures.

5. La saccharine passe dans les urines sans se transformer et les rend très douces.

6. Les urines, rendues douces par la saccharine, se putréfient beaucoup plus tardivement que les urines ordinaires.

Les expérimentateurs ont voulu voir sur un autre chien si l'ingestion de saccharine avec d'autres aliments pouvait empêcher ou modifier les échanges nutritifs en rapport avec les variations de la ration alimentaire. La méthode de recherche a été identique à celle du premier chien. Les conclusions de la première expérience ont été confirmées et complétées par les suivantes :

1. Le rapport entre la quantité d'aliments ingérés et la quantité d'urée et d'acide sulfurique émise avec les urines est identique, même si l'on donne de la saccharine en même temps que les aliments.

2. Au cours d'un régime alimentaire avec ingestion de saccharine, la nutrition se fait normalement; elle peut même s'améliorer au point qu'il en résulte une augmentation notable du poids du corps.

Salkowski (55) avait déjà remarqué l'accroissement de poids chez un chien qui, en dix jours, avait pris avec ses aliments, 13 grammes de saccharine. En discutant ce fait, cet expérimentateur conclut que si la saccharine n'a pas d'action sur la nutrition, elle n'a influencé chez le chien, ni la digestion, ni la résorption des graisses et des matières albuminoïdes.

Pour connaître l'effet produit avec une ration alimentaire exclusivement composée d'hydrocarbonés, il y avait ajouté, pour des lapins, 0 gr. 15 de saccharine par jour. Pendant douze jours ces animaux ne présentèrent, comme les chiens, aucune modification anormale; ils avaient augmenté de poids.

Stutzer (61) obtient des résultats favorables identiques avec des chiens absorbant 5 grammes de saccharine par jour. Paschkis (47), pendant six semaines, administre chaque jour 0 gr. 32 de saccharine pure sans observer aucune anomalie. Les deux chiens d'Ogier (8) ont reçu, l'un 60 grammes, l'autre 90 grammes en un mois sans être incommodés.

Mais avec Brouardel (8) et Hozé, nous commençons à douter de l'inocuité absolue de la saccharine. Ces auteurs ont constaté sur deux chiens témoins de l'inappétence et

une perte de poids. Un chien qui, pendant dix jours, recevait quotidiennement 0 gr. 30 de saccharine, n'avait subi aucune modification : le poids, la quantité d'urine et d'urée n'avaient pas varié. Mais de deux autres animaux, l'un avait perdu 1/7 de son poids après trente-sept jours de régime saccharine (0 gr. 30 *pro die*), l'autre, 1/5 de son poids après trente-neuf jours du même régime.

Nous avons vu des expériences précédentes que la saccharine n'influence pas le taux de l'urée urinaire, mais les résultats obtenus par Rey (52) sont un peu contradictoires : sans que les chiens aient diminué de poids, un régime saccharine prolongé a fait tomber la quantité d'urée de 17 gr. 78 à 10 gr. 21.

Georges (31) n'admet pas non plus les conclusions d'Adduco et Mosso au sujet de l'inocuité absolue de la saccharine, car il a obtenu avec des doses relativement faibles (1 gr. 57 en douze jours), administrées moitié en injections sous-cutanées, moitié par ingestion, la perte de 1/10 du poids de plusieurs cobayes.

C'est surtout si l'on expérimente la saccharine sur les animaux jeunes, tels que les cobayes, dont le tube digestif est très délicat, qu'on arrive plus manifestement à observer les méfaits de la saccharine. C'est ainsi que Chassevant (11), opérant sur les jeunes cobayes, a pu déterminer la dose toxique de la saccharine; ceux qui avaient reçu 60 centigrammes par kilogramme, ce qui représente une dose de 42 grammes chez l'homme, succombent : les jeunes au bout de vingt à soixante heures, les vieux dix à vingt jours après.

A l'autopsie de ces animaux, il a trouvé une congestion intense des reins, avec tuméfaction de l'épithélium des

tubes contournés, dégénérescence hyaline et nécrose. Le foie, ainsi que les capsules surrénales, présentaient également, par place, des foyers de nécrose.

Recherches sur l'Homme

Par des expériences faites sur lui-même, Bertagnini avait démontré que l'acide camphorique passait dans les urines entièrement inaltéré. Adduco et Mosso ont fait avec la saccharine les mêmes essais; ils en ont ingéré quotidiennement pendant une dizaine de jours, un à deux grammes (même quelquefois 5 grammes à la fois). Ils ont été amenés à cette conclusion que ce produit ne cause aucune perturbation dans l'organisme. La digestion était restée normale; l'appétit, malgré les fortes doses employées, était même augmenté. Ces auteurs admettent que la saccharine, au point de vue physiologique, est un corps absolument inerte. Il ne fait que passer par les reins et s'éliminer entièrement par les urines, sans déterminer aucun phénomène physiologique révélant son passage.

Après les deux savants italiens, de nombreux expérimentateurs ont essayé la saccharine sur eux-mêmes et sur d'autres. Les résultats précédents ont été confirmés par Stutzer (60), Salkowski (55), Stadelmann (31), Leyden (39), Mercier (43) et d'autres, avec des doses dépassant quelquefois dix grammes.

Bruylants (10), le premier, combat une partie des assertions d'Adduco et Mosso. Après absorption journalière de 50 centigrammes d'abord, puis 1 gr., 1 gr. 50 et 2 gr., il a constaté, en analysant les urines, qu'il man-

quait 20, 18, 16 et 12 % de la saccharine absorbée. Il croit même que les pertes auraient été encore plus grandes si le produit commercial avait été complètement pur.

Mais c'est Worms (65), qui a donné le premier l'alarme, en provoquant à l'Académie de Médecine une longue discussion sur la nocivité de la saccharine. D'après lui, c'est une erreur de croire que la saccharine est une substance inerte au point de vue physiologique. Il lui semble qu'elle ait une action antidiastasique, car il a constaté de véritables troubles dyspeptiques chez les diabétiques observés à ce sujet. Nous reviendrons sur cette discussion dans notre cinquième chapitre.

De La Puerta Rodenas (51), au Congrès international de Madrid, à la suite de ses recherches sur la cristallose (sel sodique) et la sucramine (sel ammoniacal), donne la conclusion suivante : la saccharine n'a qu'une seule action physiologique; elle peut provoquer des perturbations de la fonction digestive.

Voies d'élimination de la Saccharine

D'après les recherches faites sur les animaux, la saccharine s'éliminerait en totalité par les urines. C'est un corps très stable, qui ne se combine avec aucun élément constitutif de la cellule. Depuis que Bruylants a révélé la disparition d'une partie assez notable de la saccharine qu'il ne retrouvait pas en analysant ses propres urines, on a pu croire qu'elle ne s'éliminait pas en totalité. A notre sens, cette expérience ne doit pas être considérée comme probante, car l'élimination se fait aussi par les

selles; Pouchet (49) l'admet, et Adduco et Mosso ont établi par des expériences sur l'homme et les animaux que :

1. La saccharine commence à passer dans les urines une demi-heure après l'ingestion.

2. Vingt-quatre heures après l'absorption d'une dose de 5 grammes, les urines n'ont plus de saveur douce.

3. La saccharine ne passe pas dans la salive.

4. Ils ont aussi démontré sur une accouchée, à laquelle on administrait un, deux et trois grammes par jour, que la saccharine ne passait pas dans le lait.

Bruylants signale à ce propos chez une brebis en lactation des résultats contradictoires. L'animal avait reçu à des jours différents un, puis deux, et enfin cinq grammes de saccharine sans être nullement incommodée. La recherche de la substance dans le lait par le phénomène de la fluorescence décela la première fois des traces, la seconde, une quantité plus forte; enfin, à la troisième, elle fut négative.

Action de la Saccharine sur l'Appareil gustatif

En étudiant les propriétés sucrantes de la saccharine (page 21), nous avons vu que celle-ci produisait à doses élevées ou même faibles une telle excitation de l'appareil gustatif que la perception était faussée. Le fraudeur est cependant arrivé à substituer la saccharine au sucre, surtout dans certaines boissons et produits alimentaires, de sorte qu'on n'arrive pas à percevoir la différence de saveur.

Mais si l'homme a besoin de procédés chimiques pour découvrir la fraude, les insectes sont plus perspicaces avec leurs propres organes : les mouches, les abeilles, les guêpes et les fourmis ne sont jamais attirées par les gâteaux saccharinés. Dans les pâtisseries, on a remarqué que les abeilles évitent de se poser sur les préparations saccharinées; si l'on insiste à les leur présenter, elles semblent s'agacer.

Recherches de l'Action de la Saccharine sur les Produits secrétés par les Glandes du Tube digestif

En raison du désaccord complet qui régnait au sujet de l'action de la saccharine sur l'appareil digestif, les différents auteurs l'ont expérimentée sur la plupart des produits de secrétion des glandes du tube digestif.

A. — Action de la Ptyaline

Des études très complètes ont amené Adducò et Mosso aux points suivants :

1. La saccharine à la dose de 0,16 à 0,23 %, en solution acide ou neutre, ralentit le pouvoir saccharifiant de la diastase salivaire. Cette action est un peu plus manifeste pour la solution neutre.

2. Une dose de saccharine de 0,16 %, ayant une acidité correspondant à 0,5 pour 1000 d'acide sulfurique, a sur la ptyaline un effet moindre qu'une dose de 0,15 % d'acide chlorhydrique avec une acidité de 0,50 p. 1000.

3. L'acide chlorhydrique à 4 % agit beaucoup plus énergiquement ; l'acide salicylique à 0.32 % a une action plus forte que la saccharine à la même dose.

4. L'acide benzoïque ne produit pas plus d'effet que la saccharine.

Salkowski a obtenu le même ralentissement du pouvoir saccharifiant de la salive avec la saccharine acide. Mais avec la saccharine neutralisée, cette action défavorable est nulle, la saccharification s'opère de la même façon dans le mélange contenant la saccharine neutralisée que dans le mélange témoin.

P. Loye (42) conclut de ses expériences qu'une solution très étendue (1 à 2 %) ralentit énergiquement l'action de la salive sur l'amidon. Mais si l'on neutralise par du bicarbonate de soude, ce phénomène n'existe pas d'une façon appréciable.

B. — Action sur le Suc gastrique et la Pepsine

C'est surtout sur le suc gastrique que de nombreuses recherches ont été faites. Adduco et Mosso ont expérimenté *in vitro* la saccharine acide et neutre sur un mélange de suc gastrique et de blanc d'œuf coagulé ; dans une autre série d'expériences, ils ont étudié l'action sur le même milieu de pepsine et d'HCl mis en proportions analogues à celles de la véritable digestion gastrique.

Ils ont résumé leurs résultats dans les conclusions suivantes :

1. Quand la saccharine est mêlée à un liquide peptique dans la proportion de 0,16 à 0,32 %, la transformation en

peptone du blanc d'œuf coagulé subit un ralentissement, mais elle n'est pas arrêtée.

2. Si la quantité de saccharine est abaissée à 0.0064 %, l action du suc gastrique n'est nullement modifiée.

3. L'acide benzoïque, pour des doses identiques, a la même action que la saccharine.

4. L'acide salicylique s'est montré, au contraire, plus actif que la saccharine et que l'acide benzoïque.

Se basant sur la seconde conclusion et sur le fait que la saveur douce de la saccharine est encore perceptible dans la proportion de 1 sur 70.000, les mêmes auteurs ont établi que la solution à 0.0064 % correspond à 1 sur 1.750. Par conséquent, à cette dose, quatre fois plus concentrée que la solution prise dans le but d'édulcoration, la saccharine est sans action sur la pepsine.

A la suite des discussions à l'Académie de Médecine, Kugler (37) s'est livré aux recherches suivantes :

Expérience sur la fibrine

Dans deux flacons semblables, on a mis :

Pepsine extractive	0 gr. 20
Eau distillée	60 gr.
HCl	0 gr. 60
Fibrine de porc	10 gr.

Dans un des flacons, on a ajouté de la fibrine à 2 pour 1000. L'ensemble a été placé dans une étuve à 45° et maintenu jusqu'à dissolution complète de la fibrine dans un des récipients. On remarqua alors que c'était ce dernier qui ne renfermait pas la saccharine, tandis que dans l'autre la moitié seulement de la fibrine était digérée.

Expérience sur l'albumine

Deux flacons semblables ont reçu chacun :

Pepsine extractive	0 gr. 20
Eau distillée	60 gr.
HCl	0 gr. 60
Blanc d'œuf	5 gr.

L'un des récipients a été additionné de saccharine à 2 pour 1000. Ici aussi, comme dans l'expérience avec la fibrine, la dissolution de blanc d'œuf n'était arrivée qu'à moitié dans les flacons contenant la saccharine.

Les expériences avec le suc gastrique naturel ont été également faites. P. Loye (42) avait constaté que la saccharine à la dose de 2 à 3 pour 1000 retarde son action sur l'albumine.

Paschkis précise la dose nécessaire de saccharine acide ou alcaline susceptible d'arrêter complètement la digestion peptique; elle serait de 0,5 % pour la première, et de 1 à 2 pour la seconde.

G. Pouchet (49) a montré par une belle expérience que la saccharine empêche la pepsine d'agir. Il a remarqué que dans un mélange renfermant une assez forte proportion de saccharine, celle-ci, insoluble dans le véhicule, enveloppe et adhère aux fragments d'albumine. C'est dans ce phénomène qu'il faut peut-être chercher la cause de l'action antipeptonisante de la saccharine. Edgar Gaus (10) soutient cette opinion; il estime que la saccharine n'a aucune influence chimique sur la digestion, mais qu'elle contribue, en adhérant aux fragments, à ralentir la digestion par simple action mécanique.

En effet, dans une série d'expériences, où il a dissout la saccharine avec soin pour que les éléments albumineux restent libres, il fait remarquer que la digestion n'est influencée en rien.

Dans le même ordre d'idée, on pourrait évoquer que les autres condiments auront, *in vitro*, la même action antipeptonisante. Nencki (44 *bis*) a démontré que le pouvoir antipeptonisant de la saccharine est moindre que celui de la saccharose ou de l'alcool. Ch. Schmitt (59), désirant vérifier les conclusions de Nencki, concernant le sucre, a fait l'expérience suivante.

On a mis en route en même temps ces deux digestions artificielles :

1. Solution saccharinée

Fibrine humide	5 gr.
HCl à 6 °/₀	50 c. c.
Solution de pepsine de Merck à 1 °/₀	25 c. c.
Solution de saccharine à 1 p. 500	25 c. c.

2. Solution sucrée

Fibrine humide	5 gr.
HCl à 6 °/₀	50 c. c.
Solution de pepsine de Merck à 1 °/₀	25 c. c.
Solution de sucre à 1 p. 500	25 c. c.

La solution saccharinée ne précipite plus par l'acide nitrique au bout de 11 h. 45; et la solution sucrée après 13 h. 10. Berliez (59), dans une expérience semblable, a établi, en dosant l'albumine non digérée, qu'elle était en plus forte proportion dans la solution sucrée. Il a conclu que 0 gr. 20 de saccharine, équivalant à 50 grammes de sucre, n'a pas d'influence sensible sur la digestion, car l'albumine se dissout dans la proportion de 98,2 %. Par

contre, avec 25 grammes de sucre, 87,2 % d'albumine seulement se dissolvent. Donc, à pouvoir sucrant égal, la saccharine entrave beaucoup moins la digestion que le sucre.

Toutefois, devant ces résultats obtenus *in vitro*, l'auteur se demande s'il ne faut pas accuser de ce retard la concentration et la viscosité du milieu.

Il nous reste encore à citer une expérience de Chassevant (11). Dans le but de trancher le désaccord des expérimentateurs, il s'est efforcé de déterminer par des moyens plus précis le degré du pouvoir antipeptonisant de la saccharine. Dans ce but, il s'est servi de la méthode de Motte, consistant à évaluer l'activité digestive d'un suc gastrique d'après la dissolution des petites masses d'albumine coagulées contenue dans de petits tubes de verre. Elle est proportionnelle au carré de la longueur de substance dissoute dans ces conditions. Il a utilisé un suc gastrique artificiel, préparé avec un extrait gastrique très actif.

Ce moyen lui a permis de démontrer que la saccharine entrave *in vitro* la digestion gastrique dans des proportions qu'il a ainsi résumées :

	Pouvoir digestif
Extrait gastrique pur	100
Extrait gastrique pur + 0 gr. 04 de saccharine °/₀ . .	58,4
Extrait gastrique pur + 0 gr. 20 de saccharine °/₀ . .	29,3
Extrait gastrique pur + 0 gr. 40 de saccharine °/₀ . .	7,3

C. — Action sur la Trypsine

Les auteurs se sont moins occupés de l'action de la saccharine sur cette diastase. Toutefois, il résulte des expé-

riences semblables à celles qui ont été faites avec la pepsine, que la saccharine agit sur la trypsine par son acidité; les auteurs sont d'accord sur ce fait que la saccharine neutre ou alcaline ne nuit aucunement à la digestion trypsique. Paschkis (47) a établi, en opérant avec du saccharinate de soude, qu'à la dose de 0,25 et 0.50 %, son action est absolument nulle, et même avec les doses fortes de 1 et 2 % elle est sans grande importance.

D. — Action sur l'Amylase

Il est à prévoir qu'elle est semblable à l'action sur la digestion salivaire. Kugler (37) avait fait l'expérience suivante : deux flacons semblables, contenant

Amidon	10 gr.
Eau	0 gr. 50
Diastase	60 gr.

ont été mis à l'étuve. Dans l'un, on a ajouté de la saccharine à 2 %. Ce dernier, au bout d'un certain temps, a donné une proportion de dextrine et de glucose bien plus faible que le flacon non sacchariné. Salkowski a obtenu le même résultat, mais avec la saccharine alcaline, rien de semblable. D'après lui, si la saccharine acide agit défavorablement, *in vitro*, son action nocive est nulle sur l'organisme, étant donné que la digestion amylolytique s'opère dans un milieu alcalin. Cette proposition ne paraît pas être exacte. Paschkis a établi que la saccharine à 2 % a une action évidente sur cette digestion.

E. — Action sur la Sécrétion biliaire

Aucune expérience n'a été tentée à ce propos. Signalons toutefois que, chez le chien qui avait reçu 10 gram-

mes de saccharine en injection intra-veineuse, en une seule fois, Pouchet avait observé une coloration verte-brunâtre des matières fécales, ce qui semble démontrer uns action spéciale sur la secrétion biliaire.

F. — Action sur l'Émulsine

Nous plaçons ici un essai fait sur une diastase spéciale. Paschkis a fait avec l'émulsine l'expérience suivante :

Solution à 1 % de l'amygdaline a été mélangée avec :

1° 0,10 0,25 0,50 et 1 % de saccharine acide
2° 0,25 0,50 1 et 2 % de saccharinate de soude.

Il a ajouté dans tous ces différents mélanges un peu de solution d'émulsion, et le tout a été mis à l'étuve entre 30° et 40°.

Le témoin donnait déjà au bout de trois minutes l'odeur d'amandes amères; avec la saccharine alcaline, l'apparition de cette odeur a été encore plus rapide; tandis qu'avec la saccharine acide, cette réaction a été nulle au bout de plusieurs heures.

Pour mettre au point cette expérience et se rendre compte à quel point la réaction est due à l'acidité ou à l'alcalinité de la saccharine, il a fait la même expérience, d'abord avec une goutte d'acide sulfurique, ensuite avec une goutte de la solution de soude à 10 %. L'acidité de cette goutte a été suffisante pour empêcher la réaction pendant quatre heures; l'alcalinité n'a pas influencé la réaction.

Il résulte donc de ces expériences que la saccharine n'a aucune action sur l'émulsine; elle la gêne par son acidité.

Conclusion sur l'action physiologique de la Saccharine

Tout le monde s'accorde à dire que la saccharine ne possède aucune valeur alimentaire, tandis que les opinions diffèrent au sujet de sa nocuité. Il est pourtant établi que ce produit, tout en restant neutre dans les échanges nutritifs, a une action manifeste sur les ferments digestifs. Insuffisante et presque nulle à de petites doses, elle devient marquée à des doses plus élevées, souvent répétées.

La saccharine n'est pas toxique; ce n'est pas un poison, mais elle peut provoquer quelquefois chez certains sujets des troubles gastriques. Nous sommes d'accord avec Bardet (5) pour attribuer les effets nocifs de la saccharine, observés par certains expérimentateurs, aux impuretés qu'elle renfermait; elle contient souvent des acides ortho et parasulfobenzoïque en quantité variable et nous croyons que c'est à cause de ces impuretés que les résultats obtenus par différents physiologistes sont quelquefois contradictoires.

Des expériences précédemment citées, il résulte toutefois qu'on pourrait considérer comme insignifiante et même négligeable cette action antiferment, attendu que, *in vitro*, de petites doses de saccharine alcaline ne sont nullement nuisibles. Comment admettrait-on alors que ces quantités, même fréquemment renouvelées, pourraient agir dans une dissolution encore plus étendue comme celle du contenu stomacal ?

Mais le physiologiste, en négligeant l'action antifermentescible de la saccharine, ne peut considérer cette substance comme inoffensive. Il faut prendre en effet en considération ce fait, résultant des expériences précédentes, que la saccharine est un corps absolument stable : elle ne donne aucune combinaison dans l'intérieur des cellules; elle est véhiculée à travers les organes à l'état de dissolution dans le sang; ne se fixant dans aucun tissu, elle est éliminée par le rein.

Donc déjà dans le tube digestif, cette substance qui est inerte, agira par le fait même, car l'instabilité des matières organiques est une condition essentielle des échanges nutritifs. Comme Pouchet le dit : « Toute substance qui aura pour résultat de rendre la matière organique plus difficilement métamorphosable dans l'appareil digestif ne devra pas être considérée comme inoffensive. »

D'autre part, on est autorisé à se demander pour la même raison quelle sera son action sur le rein. Cet organe aura un travail supplémentaire et s'il est plus ou moins atteint dans l'harmonie de son fonctionnement ce surcroît de travail d'éliminer ce corps inerte lui sera néfaste, surtout si sa fonction est limitée pour une raison pathologique.

CHAPITRE IV

La Saccharine en Thérapeutique et en Pharmacologie

Etant données les propriétés de la saccharine : édulcorant remarquable, se rapprochant plus ou moins du sucre véritable, et d'autre part antiseptique, propriété pharmaco-dynamique indéniable, il n'est pas étonnant qu'à la suite des premières expériences physiologiques, elle ait été l'objet d'études et qu'on ait cherché à l'introduire en thérapeutique.

Aujourd'hui, la saccharine est officiellement reconnue comme médicament et inscrite au Codex. La pharmacopée britannique donne à la saccharine le nom de gluside.

Nous verrons d'abord à quel point son emploi est justifié dans le régime des diabétiques. Nous nous occuperons ensuite de son utilisation comme antiseptique.

La Saccharine et le Diabète

Depuis longtemps, on cherchait une substance édulcorante qui puisse remplacer le sucre, dont l'usage est absolument interdit aux diabétiques. Aussi n'est-il pas étonnant qu'on ait accueilli avec bruit la saccharine. On la proclamait « le sauveur du supplice amer des diabétiques ». A ce titre, on a voulu considérer la découverte de la saccharine comme une sorte de bienfait humanitaire, parce qu'elle permettrait d'atténuer les sévérités du régime des diabétiques (Ch. Eloy).

Il résulte en effet des recherches chimiques que trois centigrammes de cette substance ajoutés à une tasse de café, lait ou thé, communiquent à ces boissons une saveur aussi sucrée que 14 à 15 grammes de sucre commercial.

Il existe, depuis 1890, des spécialités pharmaceutiques pour les diabétiques. Les comprimés les plus employés actuellement sont ainsi combinés :

Saccharine	3 gr.
Bicarbonate de soude	2 gr.
Mannite	50 gr.
Mucilage	Q.S.

pour 100 pastilles; chacune renferme 3 centigrammes de saccharine et représente un morceau de sucre.

La saccharine a d'abord été expérimentée sur les diabétiques en Allemagne. Stutzer (60), Leyden (38), Salkowski (55), Stadelmann (17) la prescrivaient en quantité minime, mais suffisante pour communiquer aux boissons et aux mets la saveur qu'ils regrettaient, et conseillaient de l'administrer à ces malades au lieu du sucre. Stutzer

donne une observation dans laquelle il ne fut pas constaté le moindre effet nuisible du fait du large emploi de cette substance pendant six mois. Abeles (1), faisant ingérer de la saccharine à des diabétiques, dont la quantité du sucre éliminée par les urines était stationnaire, n'en avait jamais remarqué la modification par ce fait. D'autre part, n'ayant jamais constaté aucune manifestation spéciale chez ses malades, il considérait l'emploi de la saccharine comme excellent.

Mais c'est surtout Leyden qui s'est intéressé à la question; il a expérimenté cette substance dans son service de la Charité, à Berlin, sur de nombreux malades, convalescents et surtout sur les diabétiques. Il a déclaré que son usage, même prolongé, ne présentait aucun inconvénient; ses résultats étaient tellement concluants qu'il est allé jusqu'à délivrer une sorte d'attestation de garantie aux fabricants de saccharine.

En France, les premiers essais parurent répondre aux observations des auteurs allemands. Mais bientôt Worms (65), ayant constaté des troubles dyspeptiques chez la plupart des diabétiques qu'il soignait et auxquels il avait permis la saccharine, provoqua une longue discussion à l'Académie de Médecine. Il résulte, en effet, de ses recherches que, chez certains diabétiques, la saccharine n'est tolérée que peu de temps et qu'elle provoque très souvent une perte de l'appétit, des nausées, même des douleurs stomacales et, parfois, une saveur sucrée prolongée et désagréable dans la bouche. Dans trois des quatre cas suivis par lui, il a dû suspendre l'emploi de la saccharine à la suite de troubles dyspeptiques. A la discussion prirent part Dujardin-Beaumetz (20), et surtout

Constantin (Paul), qui a vu un diabétique qui toléra très bien la saccharine pendant cinq mois. Le docteur Pavy, de Londres, dont les travaux sur le diabète sont universellement connus et qui a soigné un nombre considérable de ces malades, a été consulté par Worms à ce point de vue. Voici son avis sur les troubles qu'il a observés parfois chez ses malades : « Ils ont consisté en un goût désagréable, laissé par la saccharine, ou une saveur sucrée persistante de la bouche. Le terme de troubles dyspeptiques est à peine applicable à ce genre de manifestation », et il reste favorable à l'emploi de la saccharine quand elle est bien tolérée.

Il serait superflu de citer d'autres observations, mais un fait se dégage de ce qui précède : la saccharine peut être très bien tolérée par un grand nombre de malades, mais parfois aussi elle provoque chez certains sujets des manifestations d'intolérance pour cette substance. Ceux-ci sont assez fréquents; parmi les onze observations données par Stadelmann, Worms et autres, on a dû interrompre six fois son emploi à cause de ce phénomène.

On attribue ce phénomène d'intolérance soit aux propriétés antifermentescibles de la saccharine, soit aux impuretés de cette substance. Mais en outre, il faut tenir compte du fait que le diabète s'accompagne parfois lui-même de troubles dyspeptiques sans que la saccharine ait été employée.

En somme, il nous semble que l'opinion générale des médecins peut se résumer dans les lignes suivantes, qui forment la conclusion de Worms : « En ce qui concerne le régime et la thérapeutique applicables aux diabétiques, dont un grand nombre ne souffre que médiocrement de la

suppression du sucre, on peut donc établir qu'il ne faut leur permettre l'usage de la saccharine qu'à des doses petites, de 5 à 10 centigrammes par jour, et à la condition expresse qu'elle n'apportera aucun trouble à leurs fonctions digestives. »

En effet, les derniers travaux sont encore moins favorables à la saccharine chez les diabétiques. Camescasse (10 *bis*), tout dernièrement, a démontré par une série d'observations qu'elle prédispose ces malades à la tuberculose. Chez eux, le bacille de Koch évolue très rapidement, l'organisme étant en état de moindre résistance du fait de l'apparition de troubles digestifs.

Quant à l'influence de la saccharine sur la quantité de sucre éliminé aux urines, elle ne semble pas à retenir, d'après ce que nous avons vu au cours de son étude physiologique. Les auteurs qui ont spécialement étudié cette question sont tous d'accord. Toutefois, Georges (31), dans sa thèse, sans la considérer comme un véritable médicament du diabète, signale chez deux de ses malades, dont le taux du sucre urinaire était stationnaire, une baisse considérable de ce taux.

En dernier lieu, nous ferons remarquer que la saccharine a été expérimentée chez les diabétiques « équilibrés », ne présentant pas de grands troubles de la nutrition. Comment se comporterait-elle dans un diabète grave ? A ce point de vue, nous rapportons une observation d'un intérêt tout particulier, recueillie par Georges dans le service de M. le Professeur Bernheim :

Femme S... 38 ans, malade depuis trois ans ; l'affection a débuté par des douleurs lancinantes qui disparurent au bout de deux mois, mais la malade maigrit beaucoup sans soif

notable jusqu'à ce moment ; on constate alors la présence de sucre dans les urines. Depuis un an, polidypsie, accusée surtout depuis six mois : la malade buvait jusqu'à dix litres d'eau par jour et urinait à chaque instant.

Elle entre à l'hôpital le 15 juillet 1888. A son entrée, on constate l'état général suivant : constitution débilitée, amaigrissement et anémie considérables, langue sèche, apyrexie, urines : 5.600 ; densité : 1.032. Polidypsie et poliphagie, digestions bonnes. Clavicules très saillantes, en avant, son moins ample sous la clavicule droite que sous la clavicule gauche, respiration nette des deux côtés.

En arrière, respiration un peu rude au sommet droit, nette à la base.

Pendant huit jours, la malade est laissée sans traitement, la quantité d'urine oscille entre 4 et 5 litres et demi, la densité varie entre 1.030 et 1.040, les urines contiennent de 220 à 250 grammes de sucre par jour.

Puis la malade est soumise d'abord au régime simple, ensuite au régime avec administration de carbonate de lithine (2 grammes par jour) mais sans aucune amélioration. Le 1er février 1889, on essaie l'antipyrine et l'on donne successivement 1, 2, 3, 4, 5 grammes par jour ; pas de changement notable. Enfin, le 21 février, on prescrit la saccharine à la dose de 0 gr. 50 par jour ; trois jours après, la soif a considérablement diminué, la malade ne boit plus la nuit, la langue n'est plus sèche comme auparavant, la quantité des urines n'est plus que de 2.500 ; la densité reste stationnaire, mais les urines ne contiennent plus que 127 grammes de glucose par jour.

Le 26 juillet, on prescrit 0 gr. 75 de saccharine, le médicament est bien supporté pendant les quatre premiers jours ; mais le cinquième jour, la malade se plaint de douleurs générales et vomit trois fois dans la journée.

Le 3 août, la quantité d'urine tombe à 2 litres, mais le soir la malade a des étouffements ; à minuit, respiration laborieuse, extrémités fraîches ; pouls imperceptible, coma, la malade succombe le lendemain. Les urines contiennent une forte proportion d'acétone.

La saccharine est-elle donc un médicament dangereux dans le diabète grave ? L'auteur de cette observation se demande à juste titre si elle n'a pas provoqué la diminution des urines, favorisé l'accumulation des principes toxiques dans le sang, et précipité ainsi l'apparition du coma diabétique.

Il serait intéressant, à notre avis, de faire des recherches à ce point chez des malades ayant le filtre rénal insuffisant.

Nous transcrivons du *Journal de Médecine de Paris* (avril 1900) quelques formules de préparations saccharinées, où la substance figure à titre de correctif, pouvant être administrée aux diabétiques :

Sirop de Rhubarbe sacchariné

Racine de rhubarbe	25 gr.
Carbonate de soude	0 gr. 50
Eau distillée	300 gr.
Saccharine soluble	1 gr. 80

Sirop d'Écorce d'Oranges amères sacchariné

Teinture d'écorce d'oranges amères	10 gr.
Solution de saccharine soluble	70 gr.

Sirop de Séné et de Manne sacchariné

Feuilles de séné	35 gr.
Anis étoilé	2 gr.
Eau distillée	250 gr.
Manne en larmes	100 gr.

Émulsion d'Amandes saccharinée

a)	Amandes douces	25 gr.
	Saccharine soluble	0 gr. 70
	Eau distillée	250 gr.

b) Amandes douces. . . . . 80 gr.
Amandes amères . . . . . 20 gr.
Eau distillée . . . . . 200 gr.
Saccharine soluble. . . . . 1 gr. 50

Poudre composée d'Amandes saccharinée

Amandes douces, ... 60 gr.
Gomme arabique pulvérisée . . . . . 8 gr.
Saccharine . . . . . 0 gr. 10

Mixture d'Amandes saccharinée

Poudre composée d'amandes, saccharinée . 1 gr.
Eau distillée . . . . . 10 gr. 50

Poudre de Dower saccharinée

Ipéca pulvérisé . . . . . 5 gr.
Opium pulvérisé. . . . . 5 gr.
Gomme arabique pulvérisée . . . . . 40 gr.
Saccharine soluble. . . . . 0 gr. 20

Application thérapeutique de la Saccharine comme antiseptique

Des propriétés antiseptiques et antifermentescibles de la saccharine, il résulte plusieurs applications thérapeutiques. Déjà Adduco et Mosso l'avait préconisée comme boisson douce ou pour des lavages d'estomac dans les cas de fermentation gastrique marquée.

Hâtons-nous de dire que, si la saccharine a été donnée par différents auteurs comme antiseptique de la bouche, de l'estomac, de l'intestin et des voies urinaires, on l'a très peu employée. Nous trouvons à peine quelques essais d'application pratique de ses propriétés antiseptiques; ils sont restés à l'état d'ébauche.

Constantin Paul (14), le premier, après s'être assuré par des expériences, que nous citerons dans notre sixième chapitre, que la saccharine possède réellement un pouvoir antiseptique, l'a essayée en pratique.

Il la considère comme un précieux dentifrice et la rend soluble par le mélange avec 2 p. 3 parties de bicarbonate de soude. Il se base sur son action vraiment antiseptique vis-à-vis de nombreux microbes saprophytes de la bouche, surtout les espèces qui ont la propriété de fluidifier la gélatine.

Elle lui a rendu service dans le traitement de la stomatite ulcero-membraneuse.

Chez les enfants, d'après Duranti (22), la saccharine rend des services sous ce rapport : sa saveur sucrée la fait accepter facilement des petits. Mais comme l'addition de bicarbonate de soude diminue son pouvoir microbicide, il emploie de préférence une solution à 1 pour 500.

Comme antiseptique buccal, la plupart des auteurs donnent la formule suivante :

Saccharine	0 gr. 10
Eau de Botot.	100 gr.

Ou celle ci :

Saccharine.	6 gr.
Bicarbonate de soude.	4 gr.
Alcool à 40°	100 gr.
Essence de menthe	XXX gouttes.

Une cuillerée à bouche de cette solution pour un demi-verre d'eau.

La saccharine présente un intérêt particulier pour réaliser l'antisepsie intestinale. Les meilleurs antiseptiques sont, on le sait, toxiques ou irritants et, par conséquent,

inapplicables sous ce rapport; aussi conçoit-on aisément l'importance que la saccharine peut prendre pour ce genre de médication. Nous savons que l'équivalent thérapeutique d'une substance antiseptique dérive du rapport des équivalents toxique et antiseptique de même susbtance.

Or, si l'équivalent antiseptique de la saccharine est relativement faible comparé à celui des autres susbtances employées comme antiseptique interne, son équivalent toxique est très faible. Chassevant (11) a déterminé que, chez les jeunes cobayes, la dose toxique de la saccharine est de 60 centigrammes par kilogramme du poids, ce qui représente pour l'homme une dose de 42 grammes. D'autre part, comme Salkowski le fait remarquer, cette substance aura le grand avantage, sur celles qu'on emploie dans ce but, de pouvoir exercer son action antiseptique sur le gros intestin. Sa solubilité étant, en effet, difficile, elle pourra arriver inaltérée jusque-là.

Toutefois, il n'existe pas de vérifications sérieuses des hypothèses précédentes. Les auteurs qui tiennent la saccharine pour un bon antiseptique interne n'en donnent pas de preuves. Un travail sérieux a pourtant été élaboré au service de M. le professeur Combemale, à Lille. Nous n'avons pu malheureusement le consulter. C'est Descheemaeker (18) qui, poursuivant une série de recherches cliniques, a établi que le saccharinate de soude serait un des meilleurs antiseptiques intestinaux. A la dose de un à deux grammes par jour, il a constaté, en particulier, chez les sujets en expérience, la diminution du nombre de microbes ordinaires de l'intestin, et notamment du colibacille.

Il recommande d'administrer la saccharine en cachets. Pour éviter que ceux-ci ne s'ouvrent dans la bouche, ce qui produirait une saveur sucrée persistant plusieurs jours, il insiste sur la nécessité d'utiliser du papier japonais.

Capparoni (11 *bis*) dit que la saccharine est très utile dans certaines formes d'infection intestinale avec fièvre à type irrégulier et tuméfaction de la rate, simulant parfois la dothiénentérie. Il a obtenu la guérison de ces divers cas par ce produit prescrit à la dose journalière de 1 gramme chez les enfants et de 2 grammes chez l'adulte. E. Gaus (30), sans donner plus de détails, prétend avoir obtenu d'excellents résultats avec la saccharine dans les cas de diarrhées rebelles.

Comme on le voit de ce court aperçu, cette question est encore à étudier.

D'après les expériences qui ont établi que la saccharine a une véritable action sur la fermentation alcaline des urines, il est évident qu'à l'état acide, alors qu'elle s'élimine par les urines sans subir de modifications, elle peut avoir une certaine influence sur des lésions suppuratives des voies urinaires. On peut l'administrer par voie digestive comme l'urotropine, ou s'en servir pour lavage de la vessie.

C'est surtout pour les cystites que les essais ont été faits. Clément (12 *bis*) a obtenu de beaux résultats dans deux cas de catarrhe de la vessie; mais Noël (45) surtout, réunissant une dizaine d'observations [Mercier, Little (40)], paraît être favorable à son emploi. Il signale que les urines d'un malade traité par la saccharine deviennent rapidement acides, puis le pus disparaît. Un cas de

bacillose rénale n'a été nullement influencé par ce traitement. Quant à la saccharine alcaline, elle n'a pas d'action appréciable sur les suppurations vésicales.

Citons, pour mémoire, quelques rares essais d'application de la saccharine contre diverses suppurations (pleurésie purulente, otite externe, etc.) : Félici, de Rome, a obtenu de bons résultats dans le traitement de l'ozène par des lavages de la cavité nasale avec une solution de saccharine alcaline à 2 %. Constantin Paul a fait employer d'autre part une solution à 1 pour 500 dans la chirurgie oculaire.

Tout en dernier lieu, nous signalons que la saccharine a été employée en pharmacie pour conserver les produits altérables. Pour savoir si la saccharine, mélangée à certains extraits difficiles à conserver, avait une action conservatrice sur ces préparations, Rey (52) a fait l'expérience suivante :

Il a rempli sept flacons de 60 grammes (F, F^1 F^2, F^3, F^4, F^5, F^6) d'une solution d'extrait de belladone à 1%. Le premier flacon F a été laissé tel. Dans les autres, il a ajouté de la saccharine aux quantités suivantes :

F^1	0 gr. 01
F^2	0 gr. 02
F^3	0 gr. 03
F^4	0 gr. 04
F^5	0 gr. 05
F^6	0 gr. 10

La fermentation ammoniacale a commencé le sixième jour dans le flacon F ; le huitième, dans le flacon F^1 ; le neuvième, dans le flacon F^2 ; le douzième, dans le flacon F^3 ; le treizième, dans le flacon F^4 et le vingtième dans le flacon F^5. Quant au flacon F^6, il ne présentait aucune

odeur putride et était parfaitement limpide quatre mois après l'expérience.

Les mêmes résultats ont été obtenus avec des extraits de ciguë, d'opium, de digitale, de jusquiame et de rathania.

Une solution de sulfate de zinc au centième donne, au bout de quelques jours, un dépôt brun-marron. La même solution, additionnée de 0 gr. 10 de saccharine, est restée complètement limpide un mois après.

CHAPITRE V

La Saccharine et l'Hygiène

Lors de sa découverte, Fahlberg croyait pouvoir remplacer le sucre de commerce par la saccharine; « il avait placé la pierre de fondation d'une nouvelle industrie pleine de promesses ». Dans une brochure, il avait, en prédisant la disparition de l'industrie sucrière, décrit les avantages que ce « sucre concentré » présentait; il croyait pouvoir rendre à la société des centaines de milliers d'ouvriers occupés à la fabrication du sucre de betterave.

Mais, après les premières expériences physiologiques, démontrant que la saccharine n'est nullement un succédané de la saccharose, cette substance est devenue l'objet des plus grandes préoccupations des gens chargés de veiller sur l'hygiène sociale.

En effet, le savant consacre ses efforts à faire progresser la science pure, le commerçant vulgarise ces découvertes

et, par là concurrence, se livre à la fraude et à la falsification.

Depuis les travaux de Chauveau, nous savons que la saccharose n'est pas un produit de luxe, mais un aliment de premier ordre, possédant des propriétés nutritives de la plus haute valeur. Or, la saccharine, substance inerte, qui s'élimine par les urines sans subir la moindre modification et présente un pouvoir nutritif nul, ne peut la remplacer.

Certains partisans de la saccharine ont soutenu qu'elle pouvait être employée comme condiment. A cette prétention, Pouchet donnait une juste solution. Dans l'article de condiment de l'*Encyclopédie d'Hygiène*, il définit le condiment : substance qui, sans être alimentaire, est ajoutée aux aliments pour en relever ou en modifier le goût, de manière à en rendre aussi la digestion plus facile. En tenant compte de cette définition et du fait que le sucre lui-même est un aliment nécessaire et non un condiment, l'hygiéniste ne rangera pas la saccharine dans cette catégorie, sous réserve qu'en passant sur le terrain pathologique, on doive la considérer comme un condiment des diabétiques.

La saccharine n'est pas un aliment, et, sans qu'il soit utile d'entrer dans d'autres considérations, cette dernière suffit pour que les différentes sociétés hygiéniques soutiennent l'industrie sucrière dans la lutte qu'elle avait livrée, vers 1889, contre les partisans de la saccharine.

La saccharine a été introduite en France vers 1887; mais, bientôt, elle a été totalement interdite. Une commission, composée de Pelligot, Gauthier, Jungfleisch, Proust, Riche et Dujardin-Beaumetz, avait fait adopter,

par le Conseil d'Hygiène et de Salubrité de la Seine, les conclusions de leur rapport :

« En présence des troubles digestifs que provoque la saccharine et en se basant sur ce fait que la saccharine n'est pas un aliment puisque, éliminée en nature, elle ne subit dans l'économie aucune modification, la Commission est unanime pour considérer la saccharine comme un médicament et non comme un aliment.

« De plus, convaincue que la saccharine ne servirait qu'à augmenter les falsifications, déjà si nombreuses, des denrées alimentaires, la Commission est d'avis que l'on doit repousser la saccharine de l'alimentation générale comme pouvant avoir des dangers pour la santé publique. »

Mais ces affirmations parurent d'abord trop catégoriques et, l'année suivante, une nouvelle commission, composée de Brouardel, Pouchet et Ogier, fut chargée d'étudier la question plus en détail. Le Comité consultatif d'Hygiène publique de France, dans sa séance du 18 août 1888, a adopté les points suivants, qui résultent des recherches de la Commission :

1° La saccharine n'est pas un aliment et ne peut pas remplacer le sucre;

2° L'emploi, dans l'alimentation, de la saccharine ou des produits saccharinés suspend ou retarde les transformations des substances amylacées ou albumineuses dans le tube digestif;

3° Ces propriétés ont donc pour effet de troubler profondément les fonctions digestives. Elles sont de nature

à multiplier le nombre des affections désignées sous le nom de dyspepsie;

4° L'emploi de la saccharine est encore trop récent pour que les conséquences d'une alimentation dans laquelle entrerait journellement de la saccharine puissent être établies, que son usage a sur la digestion une influence nuisible; la saccharine et ses diverses préparations doivent être proscrites de l'alimentation.

A la suite de ce rapport, l'emploi de la saccharine a été à un moment complètement interdit. Pendant ce temps, la fabrication de la saccharine a été permise à l'étranger. En Autriche et en Allemagne en particulier, on avait autorisé son mélange aux produits alimentaires sous condition que ceux-ci portent la mention de sa composition.

Des travaux ultérieurs ayant établi que la saccharine avait des propriétés thérapeutiques indéniables, le Comité consultatif d'Hygiène publique en France, dans sa séance du 20 avril 1891, voulut corriger l'absolutisme de sa prohibition. A la suite du rapport de Brouardel et d'Ogier, il adopta les conclusions suivantes :

« Il serait excessif de prohiber d'une manière absolue la fabrication de la saccharine; il est en effet des cas, assez rares d'ailleurs, où ce produit rend des services; il peut entrer dans la composition de certains médicaments; les médecins en conseillent quelquefois l'usage à des doses faibles aux diabétiques, auxquels le sucre serait nuisible, et qui peuvent, grâce à l'emploi de la saccharine, retrouver dans certains aliments la saveur du sucre qui leur est interdit. Ce que le Comité a voulu empêcher, c'est l'emploi régulier de la saccharine comme succédané

du sucre dans l'alimentation ordinaire; mais il estime, pour la raison qui vient d'être énoncée, qu'il n'y a pas lieu d'interdire la fabrication d'un produit qui peut, dans certains cas, rendre des services en thérapeutique. »

Après ces concessions, la question semblait franchement réglée, lorsque la guerre survint, apportant dans le monde entier les plus grandes perturbations. A la lutte sur les champs de bataille s'ajouta la lutte économique; une grande partie du sol de la France étant envahie, il fallut remédier au manque de matières premières. L'industrie sucrière fut en particulier fortement éprouvée; il en résulta des mesures de restriction très justifiées. La ration de sucre fut réduite au minimum pour chaque individu. Ce fut alors le triomphe de la saccharine qui vint suppléer officiellement à la saveur insuffisamment édulcorée des aliments. Des recettes multiples furent données; Pouchet, en particulier, indique les doses à utiliser. (Voir tableau, page 73.)

Le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France a adopté, à la séance du 16 avril 1917, le rapport présenté par une commission composée de MM. Pouchet, Bordas, Bourquelot, Chantemesse, Gauthier, Roux, Pottevin et Renault.

On interdit d'une manière absolue d'employer la saccharine :

a) Dans les produits destinés à être consommés par les enfants au-dessous de 15 ans, par les vieillards ou par les malades ;

b) Dans toute préparation pharmaceutique comme remplaçant du sucre;

Tableau indiquant la dose de sucre employée à l'édulcoration et la dose de saccharine nécessaire pour la remplacer

PRODUITS		DOSE DE SUCRE en grammes		DOSE DE SACCHARINE en milligrammes	
		Min.	Max.	Min.	Max.
Vin mousseux	Par litre.	20	80	40	160
Cidre et poirés	—	»	10	»	20
Bières	—	»	»	»	1,5
Eau-de-vie	—	2	15	4	30
Liqueurs	—	200	500	400	1.000
Boissons de ménage	—	10	20	20	40
Sirops	—	500	800	1.000	1.600
Limonades	—	35	100	70	200
Café, thé	125 c. c.	10	15	20	30
Confitures, gelées, marmelades	par 100 gr.	»	50	»	100
Fruits confits	—	»	50	»	100
Crèmes, glaces, sorbets	—	20	40	200	400
Fruits conservés en liquide sucré	—	10	30	30	60
Compotes	—	10	30	30	60
Bonbons, pastillages	—	»	50	»	100
Pâtisserie fraîche	—	20	»	40	»
Pâtisserie sèche	—	10	20	20	40
Chocolat et cacao sucrés	—	60	70	120	140
Lait condensé sucré	—	40	40	80	80

c) Dans tout produit où le sucre entre comme aliment essentiel ou dans lequel la saveur sucrée étant très prononcée, la quantité de saccharine à laquelle on devrait recourir serait trop importante;

d) On pourra, sans inconvénient sérieux au point de vue de l'hygiène, tolérer l'emploi de la saccharine, mais à

la double condition que ce soit à titre provisoire et seulement dans les préparations de boissons et de denrées où le sucre n'intervient pas essentiellement pour sa valeur alimentaire.

Cette manière de voir a été également adoptée par l'Académie de Médecine.

Voici le tableau des produits dans lesquels la saccharine est autorisée ou interdite :

PRODUITS POUR LESQUELS l'emploi de la saccharine peut être autorisé	PRODUITS POUR LESQUELS l'emploi de la saccharine doit être interdit	PRODUITS POUR LESQUELS l'emploi de la saccharine est interdit, mais qui pourraient, au point de vue alimentaire, disparaître
Vin mousseux.	Bières et petites bières	Sirop.
Vin de liqueur (à l'exception des vins destinés à la préparation des vins médicamenteux.)	Boissons de ménages.	Crême.
	Boissons de cidre.	Glace.
	Confitures.	Sorbets.
	Gelées.	Bonbons et pastillages.
Cidres et poirés.	Marmelades.	
Eau-de-vie.	Fruits confits, compotes.	
Liqueurs (sauf pour les produits destinés à l'exportation.)	Pâtisserie sèche.	
	Pâtisserie fraîche.	
Limonades.	Cacao sucré.	
Café, thé (boisson).	Chocolat.	
	Lait condensé.	

Relevons, pour terminer, le fait que cette dernière concession, dictée par la nécessité de suppléer au manque de sucre, est faite à titre provisoire. Il est à prévoir que le Conseil d'Hygiène reviendra sur sa première décision d'autant plus que l'emploi de la saccharine pendant la

guerre a permis de constater plusieurs cas d'intolérance. En particulier, M. Pouchet a pu, par plusieurs observations, appuyer son opinion antérieure sur la saccharine. Pour notre compte personnel, nous avons observé chez plusieurs personnes, en particulier chez les vieillards, l'emploi de la saccharine pendant dix mois sans remarquer le moindre effet fâcheux.

La plupart des auteurs, M. Pouchet en particulier, se demandent pourquoi, en raison de la pénurie du sucre, l'Etat n'a pas envisagé la mise à la disposition du public de la dextro-saccharine. Déjà, Fahlberg avait préconisé l'emploi de la saccharine sous cette forme : c'est du glucose additionné de petites quantités de saccharine. De telle sorte, on aurait eu un sucre nutritif et édulcorant.

Aucune tentative pratique, à notre sens, n'a été faite à ce sujet, mais nous pouvons rappeler les objections que Riche (53) faisait déjà, en 1886, à ce produit. Très sceptique, il le considérait comme plus dangereux que la saccharine seule, car le glucose contient très souvent des impuretés : dextrine, sulfate de chaux, parfois même un agent toxique, l'acide oxalique ou l'arsenic.

CHAPITRE VI

Du Pouvoir antiseptique de la Saccharine

« Après avoir fourni à la teinture de merveilleuses couleurs et, à la médecine, des substances aromatiques et antiseptiques puissantes, voici que le goudron de houille, cet ancien *caput mortuum* d'une grande industrie, devient la matière première d'un corps dont les propriétés édulcorantes et antiseptiques seront mises à profit dans la pharmacie et peut-être dans la thérapeutique. » C'est ainsi que Ch. Eloi (24) avait annoncé en France, en 1881, cette curieuse substance qui est la saccharine. En effet, un grand nombre de corps de la série aromatique, ayant pour base la benzine (fuchsine, éosine, bleu, violet et noir d'aniline, bleu de méthylène, etc.) sont doués de propriétés antiseptiques plus ou moins importantes. La parenté chimique, assez étroite, de la saccharine avec eux suggère déjà l'idée qu'elle doit aussi posséder un pouvoir antiseptique.

Fahlberg, dans ses premiers travaux, l'avait envisagé; il voyait dans cette propriété l'utilisation future de la saccharine pour les conserves alimentaires.

Aujourd'hui, les livres classiques même considèrent la saccharine comme un antiseptique. Toutefois, hâtons-nous de dire qu'à ce point de vue, comme pour son action physiologique, l'accord est loin d'être parfait. Certains auteurs estiment que la saccharine est un bon antiseptique. Mercier conclut, d'après ses expériences, que la saccharine à 3 pour 1.000 est plus antiseptique qu'une solution d'acide borique à 15 pour 1.000, d'acide phénique ou d'acide salicylique à 1 pour 1.000.

Fayol (25), après avoir étudié la saccharine sur les différents microbes, démontre que la saccharine alcaline à 1 pour 66 s'oppose à tout développement de micro-organismes.

D'autres ne lui reconnaissent qu'un pouvoir antiseptique médiocre, Saikowski (55), nous le verrons ultérieurement, tend à attribuer cette qualité à l'acidité de la saccharine .

C'est pour cette raison que M. le professeur Macé nous a inspiré de faire des recherches précises à ce sujet, car cette question a été jusqu'ici incomplètement étudiée et demande une mise au point précise.

C'est la partie originale de notre thèse inaugurale; aussi nous sommes-nous proposé d'en faire une étude détaillée, de réunir les travaux parus antérieurement sur ce sujet avec nos propres expériences et de déterminer à quel point la saccharine était antiseptique.

Sans nous préoccuper des diverses méthodes préconisées pour établir la valeur antiseptique d'un corps, nous

avons adopté la méthode qui nous semblait la plus rationnelle.

Partant de la définition d'un antiseptique : propriété que possède un corps d'entraver plus ou moins le développement des bactéries, nous avons étudié la façon d'être de la saccharine vis-à-vis des différentes espèces microbiennes. Nous avons cherché surtout la dose utile pour arrêter complètement le développement des microbes, et, d'autre part, dans un but que nous verrons plus loin, les doses minima qui n'ont aucune action sur ce développement.

Voici comment nous avons conduit nos expériences :

Nous nous sommes servi d'eau peptonée à 2 pour 100 légèrement alcaline, à laquelle nous avons ajouté des quantités variables de saccharine.

Nos recherches ont été faites avec la saccharine pure, acide, et de la saccharine alcaline, telle qu'on la trouve dans les pastilles des usines du Rhône, que l'Etat met à la disposition du public pendant la durée des restrictions sur le sucre.

Nous avons ainsi préparé des milieux saccharinés contenant soit de la saccharine pure, soit de la saccharine alcaline aux doses de : 1 pour 1.000, 1,5 pour 1.000, 3 pour 1.000, 1,2 pour 100 et 2,5 pour 100. Ces différentes solutions ont été réparties dans des tubes et stérilisées à l'autoclave.

Dans chaque tube, nous ensemencions une goutte de culture récente en bouillon, de chaque variété de microbes à étudier. Pour chaque expérience, nous avons ensemencé en même temps un tube témoin, contenant de l'eau peptonée sans saccharine. Nous avons suivi dans ces condi-

tions le développement de chaque espèce microbienne d'heure en heure le premier jour, et quotidiennement pendant une vingtaine de jours, en notant tous les changements, macroscopiques ou microscopiques, que présentait la culture pendant son séjour à l'étuve.

Voici en quoi nos propres expériences ont consisté. Nous étudions dans le même chapitre les travaux antérieurs qui ont trait à l'action de la saccharine sur les différentes fermentations alcoolique, acétique, lactique, putride, etc. Il ne nous a pas paru nécessaire de vérifier les résultats obtenus par des hommes de haute compétence qui, d'autre part, ne se contredisent nullement.

1° Action de la Saccharine sur la fermentation alcoolique de la bière — (Saccharomyces cerevisiæ)

Pour se rendre compte de l'action de la saccharine sur le développement du *saccharomyces cerevisiæ*, Adduco et Mosso (3) se sont servis d'une solution de sucre de raisin à laquelle ils ont ajouté de la levûre de bière. L'activité de la levure a été mesurée à la quantité d'acide carbonique dégagée. Celui-ci a été recueilli dans l'eau de baryte et dosé au moyen d'une solution titrée d'acide oxalique.

Voici les trois expériences qui ont été pratiquées suivant ce principe :

1re Expérience. — Dans un appareil de Frésénius (A), on met 25 c. c. de solution de glucose et 25 c. c. d'eau distillée. Dans l'autre (B), 25 c. c. de solution glucosique et 25 c. c. de solution de saccharine à 0,32 °/₀.

Ces deux appareils sont placés à la température de 30° dans l'étuve à incubation.

Le tube qui sert à conduire l'acide carbonique plonge dans 25 c. c. de solution barytique.

Pour neutraliser exactement ces 25 c. c. d'eau de baryte, il faut 49,4 c. c. de la solution d'acide oxalique.

Seize heures après, on trouve que la neutralisation des 25 c. c. de solution barytique exige :

Pour A, 7,2 c. c. de solution oxalique.

Pour B, 26,4 c. c. de solution oxalique.

Donc en A il s'est développé 42,2 milligr. de CO^2.

en B » » 23 » »

2e *Expérience.* — Les appareils A et B sont disposés comme dans la première expérience. Température ambiante + 16°.

27 heures après :

Dans A, il s'est développé 34,4 milligr. de CO^2.

Dans B, » » 2,4 » »

C'est-à-dire 14 fois plus dans A que dans B.

3e *Expérience.* — La solution barytique est plus concentrée, elle contient 21 °/oo d'hydrate de baryum. La neutralisation exige 67 c. c. de solution oxalique. Température 17°.

Après 70 heures :

Dans l'appareil où l'on a mis la saccharine (B), il s'est développé 39 milligr. d'acide carbonique. Dans l'autre (A), 52 milligr.

On change la solution de baryte et on laisse à la même température pendant 44 heures. Passé ce temps, on trouve en :

A = 11 milligr. de CO^2

B = 5 » »

En résumé il s'était formé au bout de 114 heures à la température de 17°:

Dans A (sans saccharine) = 63 milligr. de CO^2.

Dans B (avec saccharine) = 44 » »

Ces trois expériences de l'action exercée par la saccharine sur la fermentation alcoolique du sucre de raisin montrent que *la saccharine, à la dose 1,6 pour 1.000*

diminue notablement l'activité de la levure de bière. Il se dégage, d'autre part, un fait : que cette action antifermentative se manifeste tant à la température de 30° qu'à la température de 16°.

Cete action persiste très longtemps et la troisième expérience montre que cette action est plus forte au bout d'un certain temps.

Bruylants (10) a obtenu des résultats semblables par le même procédé de dosage de l'acide carbonique, dégagé pendant la fermentation alcoolique d'un moût de bière contenant de la levure. Nous en donnons le résumé, qui complète les expériences des auteurs précédents, puisqu'il s'est servi de sept doses différentes de saccharine.

La lettre *a* désigne le témoin, c'est-a-dire le moût de bière qui n'a pas reçu de saccharine; *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, et *h* ont reçu successivement : 1 gramme, 0 gr. 50, 0 gr. 25, 0 gr. 12, 0 gr. 05, 0 gr. 025 et 0 gr. 012 %.

Le dégagement d'acide carbonique s'est fait comme suit :

a	*b*	*c*	*d*	*e*	*f*	*g*	*h*
300 c.c.	157 c.c.	196 c.c.	220 c.c.	239 c.c.	250 c.c.	270 c.c.	303 c.c.

Comme on voit, *la saccharine à 1 % gêne très sérieusement la fermentation alcoolique, sans toutefois l'entraver complètement. A la dose de 1,2 pour 1.000, son action est nulle.*

2° Action de la Saccharine sur la fermentation de la bière (Mycoderma aceti et Levure lactique)

On trouve dans la littérature plusieurs expériences pratiques à ce sujet, parce qu'on espérait mettre la bière

blanche à l'abri des fermentations acides au moyen de la saccharine.

Comme le grand pouvoir édulcorant de la saccharine ne permet pas d'utiliser de fortes doses, Bruylants s'est efforcé de démontrer que la saccharine à 2,5 pour 1.000 n'entrave nullement la fermentation de la bière. Voici ses expériences :

Des parties de bière blanche ont été additionnées de proportions diverses de saccharine et divisées en deux séries d'échantillons A et B.

Chaque échantillon de la série A a reçu une quantité approximativement égale du ferment qui se trouve à la surface de la bière aigrie.

La série B a été abandonnée à l'air sans être ensemencée.

A et B servent de témoins et n'ont pas reçu de saccharine ; A_1 et B_1 en ont reçu 0 gr. 25 ; A_2 et B_2, 0 gr. 12 ; A_3 et B_3, 0 gr. 06 ; A_4 et B_4, 0 gr, 03 %.

La température a varié entre 19° et 21°.

Série A. — Au bout de 24 heures, A_1, A_3 et A_4 sont couverts d'un voile feutré presque exclusivement formé de levure lactique ; le développement s'est fait plus rapidement dans A ; A_2 est couvert aux trois quart d'un voile formé de levure lactique et de mère de vinaigre.

Au bout de 48 heures, A_2 est complètement couvert. Dans A, l'îlot s'est fortement développé ; il est formé de levure lactique très allongée et de mère de vinaigre.

Au bout de 3 jours, l'îlot est resté le même, mais sur le reste de liquide s'est étendu un voile de *micoderma aceti*.

Série B. — Au bout de 48 heures, il apparaît de nombreux îlots dans B et un nombre plus restreint dans B_4 ; rien d'apparent dans les trois autres. Après 58 heures, B est complè-

tement couvert de levure lactique ; les îlots ont augmenté et se sont développés dans B_4 ; ils apparaissent dans B_3.

Au bout de 3 jours, les îlots de B_4 et B_3 ne se sont plus développés ; ils sont formés d'un mélange de levure lactique très allongée et de mère de vinaigre ; mais un voile exclusivement formé de mère de vinaigre s'est étendu sur tout le liquide.

Au bout de 4 jours, le même voile couvre le liquide en B_2 et B_1.

Il résulte donc de cette expérience de Bruylants que la saccharine agit d'une façon différente sur le ferment acétique et sur le ferment lactique. *La dose de 2,5 pour 1.000 n'empêche pas la bière d'aigrir, car la fermentation acide n'est que légèrement retardée.*

L'expérimentateur tire en même temps cette conclusion pratique : on ne pourrait pas sérieusement, pour excuser son emploi, invoquer ses propriétés antiseptiques, car, pour empêcher le développement du ferment lactique, il faudrait ajouter à un hectolitre de bière, qui coûte en moyenne 15 francs, 250 grammes de saccharine, dont le prix s'élève à 30 francs.

3° Action de la Saccharine sur la Fermentation du Lait (Ferment lactique)

Un microorganisme, contenu dans toutes les poussières atmosphériques, le ferment lactique, transforme la lactose en acide lactique. Quand on abandonne le lait au contact de l'air, son sucre diminue en même temps que sa réaction devient acide. Lorsque l'acide lactique s'est développé en quantité suffisante, le lait caille, c'est-à-dire que l'acide lactique précipite la caséine.

Comment la saccharine influe-t-elle sur cette fermentation?

Déjà, Adduco, puis Landolt avaient établi que la saccharine alcaline retardait la coagulation du lait :

de	24	heures, à la dose de	1	°/.
»	47	»	2	°/.
»	70	»	3	°/.
»	120	»	4	°/.

Paschkis, désirant vérifier ces assertions, a constaté que le saccharinate de soude à 2 % pouvait empêcher complètement la coagulation du lait. La saccharine acide, cela se conçoit, a une action moins prononcée; même à la proportion de 1 %, le retard de la coagulation n'est que de 16 jours; à des doses plus fortes, à cause de leur acidité, cette action est encore moindre.

4° Action de la Saccharine sur la Fermentation putride et quelques Microbes de putréfaction

Stutzer (61), puis Salkowski (55), ont établi que la saccharine empêche la putréfaction des matières albuminoïdes, non comme antiseptique, mais en vertu de sa fonction acide. Salkowski, en particulier, avait constaté qu'une solution de peptone à 1 %, additionnée d'une solution de saccharine pure, saturée à froid, et abandonnée à la température de 30° dans des récipients ouverts, ne présentait aucune trace de putréfaction, tandis que le témoin, mélangé d'une même quantité d'eau distillée, se putréfiait au bout de 24 heures.

Toutefois, si l'on neutralise la solution saccharinée avec du bicarbonate de soude, la putréfaction se produit aussi vite dans les deux mélanges.

De cette expérience, on ne peut pas conclure sur la seule fonction acide de la saccharine, car, si l'on élève la dose de saccharine neutralisée, on peut encore empêcher la putréfaction. Bruylants (10) signale qu'il en faut 2,5 % pour empêcher le développement de la fermentation putride.

Nous résumons les résultats en indiquant la dose de saccharine neutralisée par le carbonate sodique, et les jours d'apparition de la putréfaction, dans les différents tubes ensemencés par cet auteur, d'une même quantité d'albumine en putréfaction.

Tube	Saccharine p. 100	Jour d'apparition de la putréfaction
1	0	deuxième
2	0,5	quatrième
3	1	quatrième
4	1,5	quatrième
5	2	cinquième
6	2,5	Indemnes au bout de plusieurs mois
7	3	

Les expériences du professeur Paschkis, de Vienne, sont encore plus complètes. Nous exposons rapidement notre traduction personnelle :

I. — Le bouillon peptoné, sans saccharine, abandonné à une température de chambre, se putréfie au bout de 3 jours.

Dans les mêmes conditions, le bouillon contenant 3 p. 1.000 de saccharine, se putréfie au bout de 3 jours ; s'il en renferme 0,5 et 1 p. 100 ; il reste indemne après 4 semaines.

II. — Les mélanges suivants sont faits :

a) 50 c. c. de bouillon contenant 1 p. 100 de sacchar. de soude ;
b) — 2,5 —
c) — 5 —
d) Témoin, sans saccharine.

Le témoin *d* se putréfie au bout de 5 jours ; le mélange *a* au bout de 19 jours ; *c* et *b* restent sans changement après un mois.

III. — A la même quantité de bouillon on a ajouté :

a) 3 p. 1.000 de saccharine en poudre ;
b) 5 p. 1.000 —
c) 1 p. 100 de saccharinate de soude en poudre ;
d) 2 p. 100 —
e) 5 p. 100 —
f) Témoin, sans saccharine.

Le témoin, *f*, se putréfie au bout de 3 jours ; *a* le 6e jour ; *c* le 10e jour ; *d*, *b* et *e* ne présentent aucune altération après 14 jours.

On voit, de ces trois expériences, que la saccharine acide à 5 pour 1.000 ou la saccharine acide à 2 pour 100 empêchent complètement la fermentation putride de se développer.

Bacterium Termo et autres Microbes de putréfaction

Abeles (1) signale que la saccharine à 5 pour 1.000 entrave complètement le développement de ce microbe sur gélatine peptonée. Les résultats d'Adduco et Mosso (3) sont encore plus concluants.

De leurs expériences, il relève que la saccharine neutralisée à 3 pour 1.000 ralentit considérablement la putréfaction de l'infusion pancréatique et s'oppose au développement de *Bacterium Termo* et au *Bacillus Ulna*.

Constantin Paul a présenté à l'Académie de Médecine (1888) une expérience de Marfan, dans laquelle les essais ont été faits sur une culture pure de *Bacterium Termo :*

Trois tubes renfermant de la gélatine peptonée sont ensemencés avec du *Bacterium Termo* (B_1, B_2, B_3). Le tube B_1 ne renferme pas de saccharine ; le tube B_2 en contient dans la proportion de 1 pour 100 et le tube B_3, 5 pour 1.000.

Le développement du *Bacterium Termo* se fait normalement dans le tube B_1, tandis que sept jours après, on n'en trouve aucune trace dans les tubes B_2 et B_3.

Il est à noter que Marfan faisait toutes ses expériences avec de la saccharine neutralisée par du carbonate sodique.

On peut donc conclure de ce qui précède que la saccharine neutralisée ou acide, à la dose de 5 pour 1.000, empêche le développement du *Bacterium Termo*.

5° Action de la Saccharine sur la Fermentation ammoniacale des Urines (Micrococcus ureæ)

Adduco et Mosso (3) ont fait à ce sujet une série d'expériences bien menées, en pratiquant l'examen microscopique d'urines en fermentation et en comparant les échantillons témoins avec ceux qui renfermaient des solutions acides ou neutralisées de la saccharine à différentes doses.

Il nous a paru rationnel de les décrire en détail, car ce sont les plus sérieuses qui aient été tentées dans ce sens.

1re *Expérience.* — Dans des verres contenant une égale quantité d'urines fraîchement émises et filtrées on a ajouté :

1er verre : 25 c. c. de solution acide de sacch. à 0,32 p. 100 ;

2e verre : 20 c. c. de solution acide de sacch. à 0.32 p. 100 + 5 c. c. d'eau distillée ;

3e verre : 25 c. c. de solut. neutralisée de sacch. à 0,32 p. 100 ;

4e verre : 20 c. c. de solution neutralisée de sacch. à 0,32 p. 100 + 5 c. c. d'eau distillée ;

5e verre : 25 c. c. d'eau distillée.

Avant la mise en étuve, les liquides des cinq verres sont limpides et présentaient une réaction acide.

Après 18 heures de séjour à l'étuve : verre n° 5, très trouble, odeur putride ; les verres 3 et 4 sont aussi légèrement troublés, mais beaucoup moins que le 5. L'urine des nos 1 et 2 est comme au moment de l'émission. L'urine du 5 a une odeur aigrelette, celle des 3 et 4 n'a pas d'odeur bien nette.

24 heures après, le n° 5 a une odeur légèrement ammoniacale. Tous donnent la réaction acide. Le n° 5 présente une légère patine. Deux jours après : n° 5 très trouble, à la surface une couche assez épaisse et comme pulvérulente ; réaction alcaline ; odeur putride.

N° 1 réaction acide ; odeur d'urine fraîche ; léger trouble ; à la surface, patine très mince et transparente.

N° 2 : réaction légèrement alcaline ; faible odeur ammoniacale.

N° 3 : réaction fortement alcaline ; odeur ammoniacale.

N° 4 : idem.

Examen microscopique. — N° 5 : La couche qui recouvre l'urine est constituée presque exclusivement de bactéries, présentant des mouvements très vifs. On observe de très rares bacilles. Aucun cristal.

N° 2 : L'examen d'une goutte de liquide prise à la surface montre de larges plaques incolores, très peu de bactéries, quelques petits cristaux de triphosphate.

Une goutte de liquide prise au fond présente de très nombreux cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien de formes variées. Bactéries rares, en outre leurs mouvements plus lents que ceux observés dans le n° 5.

N° 2 : Assez grand nombre de formes bactériennes, mais en bien moindre quantité que dans le n° 5. Il y a aussi des formes

de microcoques, mais ces derniers sont moins abondants. Beaucoup de cristaux solubles dans l'acide acétique.

N° 3 : une goutte prise au fond renferme de nombreux et gros cristaux, et, çà et là, des amas considérables de bactéries et microcoques.

N° 4 : Idem.

On voit, d'après ces expériences, que la saccharine à la dose de 3,2 pour 1.000 a retardé le processus de fermentation alcaline des urines, surtout en solution non neutralisée.

Dans une autre série d'expériences, ces deux mêmes auteurs se sont servis d'une solution acide de saccharine à 0,32 % et de solution d'acide salicylique. La fermentation ammoniacale de l'urine n'avait pas encore commencé au bout de sept jours dans le mélange saccharine, tandis qu'elle était très avancée dans le verre contenant l'acide salicylique.

Léon Noël (45), par une étude comparative de l'action de la saccharine avec celle des autres antiseptiques employés pour les cystites à forte fermentation a démontré que la première agit plus énergiquement que l'acide salicylique, l'acide borique et la résorcine.

A quelle dose la saccharine entrave-t-elle complètement la fermentation ammoniacale des urines? Marfan (15) l'a établi, pour la saccharine neutralisée, à 5 pour 1.000.

Voici son expérience :

Dans quatre tubes à expérience (A_1, A_2, A_3, A_4) on verse pour chaque 30 gr. d'urine fraîchement émise. Dans le tube A_1 l'urine est laissée pure ; dans A_2 elle est additionnée de 0 gr. 03 de saccharine ; dans A_3, de 0 gr. 06 ; dans A_4, de 0 gr. 15.

Au bout de 7 jours il y a déjà dans le tube A_1 une active fermentation ammoniacale ; dans les tubes A_2, A_3 et A_4 on ne

constate aucune odeur. Le 14e jour, la fermentation continue dans A_1 ; elle se développe dans A_2 et A_3 ; seul le tube A_4 est indemne. L'examen microscopique des liquides révèle ce qui suit : A_1, A_2, A_3 renferment un très grand nombre de microbes ronds isolés, en chaînettes ou en amas. Dans le tube n° 4, il y a aussi des microorganismes, mais essentiellement différents par leur forme et leurs dimensions du *micrococcus ureæ*. On n'y rencontre pas le long bacille filamenteux, trouvé fréquemment dans les urines ammoniacales.

Un mois après le début de l'expérience, le tube 4 n'a pas encore fermenté.

6° Action de la Saccharine sur les Cultures pures des différents Microbes

Dans une première série d'expériences, nous avons recherché l'action de doses relativement faibles de saccharine sur les différents microbes.

Des tubes d'eau peptonée, de réaction très légèrement alcaline, ont été additionnés de saccharine acide à 1 pour 1.000. D'autres tubes ont reçu de la saccharine alcaline à la dose de 1,5 pour 1.000.

Un certain nombre de types de microbes aérobies ont été ensemencés dans ces milieux saccharinés. Nos essais ont porté sur le Coli-Bacille, le Bacille pyocyanique, le Bacille d'Eberth, le Streptocoque et le Bacille dysentérique. Nous avons pu constater que la saccharine acide à 1 pour 1.000 et la saccharine alcaline à 1,5 pour 1.000 n'ont aucune action sur le développement microbien.

En recherchant cette dose minima de 1 pour 1.000 pour la saccharine acide et de 1,5 pour 1.000 pour la saccharine alcaline, nous avons voulu fixer quelque peu la question de la nocuité de cette substance.

Dans une autre série d'expériences, nous avons cultivé ces microbes dans les milieux saccharinés à doses différentes. Pour simplifier notre exposé, nous faisons remarquer que nous désignons les divers tubes d'expérience ainsi qu'il suit :

N° 1 contenant de l'eau peptonée à 2 °/₀, sans saccharine.
N° 2 — + sacch. alcal. à 3 p. 1.000
N° 3 — + — 1,2 p. 100
N° 4 — + — 2,5 p. 100
N° 5 — + sacch. acide à 3 p. 1.000

Coli-Bacille

Provenance du microbe. — Ce coli-bacille, objet de nos recherches, a été isolé par notre maître, M. le professeur Macé, de l'eau de Moselle. Isolé par le procédé du milieu phéniqué et de la haute température (42°) il donnait la réaction caractéristique de l'indol et faisait nettement fermenter le lactose.

Expérience. — Les cinq tubes que nous venons de désigner plus haut sont ensemencés d'une goutte d'une culture fraîche de ce microbe.

Le tout est mis à l'étuve à 37°.

La réaction au papier tournesol du tube n° 5 est légèrement acide, celle du n° 1 est neutre, celle des n^{os} 2, 3 et 4, plus ou moins alcaline.

6 heures après : le tube n° 1 présente un très léger trouble, les tubes n^{os} 2, 3, 4 et 5 n'offrent aucun changement.

8 heures après : n° 1, le trouble est très prononcé ; n° 2, commence à troubler légèrement ; n^{os} 3, 4 et 5, rien.

24 heures après : n° 3 commence également à se troubler ; n^{os} 4 et 5 sont toujours limpides.

Les jours suivants, les tubes n^{os} 2 et 3 sont semblables au témoin ; leur réaction est devenue un peu plus alcaline. Ils donnent la réaction de l'indol, tandis que les tubes n^{os} 4 et 5 sont sans aucun changement ; la réaction d'indol est négative. 15 jours après le témoin et les tubes n^{os} 2 et 3 pré-

sentent une odeur fécaloïde. A ce moment le tube n° 4 présente un très léger trouble.

A l'examen microscopique, le tube n° 4 ne contient que de très rares bâtonnets, très peu mobiles. Le tube n° 5 est également très peu trouble.

Conclusion. — *La saccharine alcaline à* 3 *p.* 1.000 *et* 1,2 *pour* 100 *retarde légèrement le développement du coli. La saccharine acide à* 3 *p.* 1.000 *et alcaline à* 2,5 *p.* 100 *le retardent très énergiquement sans l'entraver complètement. Nous avons l'impression qu'à des doses un peu supérieures, elles l'arrêteraient.*

D'après ces résultats, que nous avons obtenus, on voit combien il a été logique de prendre en considération l'avantage que la saccharine présente avec son équivalent toxique presque nul, dans le traitement des maladies du tube digestif. Nous avons signalé, dans notre troisième chapitre, les expériences cliniques incomplètes qui ont été tentées à cet égard.

Salkowski a tenté une expérience basée sur quelques phénomènes de chimie biologique. Dans le contenu intestinal se trouvent, même à l'état normal, des substances résultant de la fermentation microbienne des protéines : l'indol et le scatol. Dans les cas pathologiques, où la virulence du coli-bacille est peut-être plus grande, ces substances se trouvent en quantité plus considérable.

Etant très solubles dans l'eau, elles sont résorbées en majeure partie et on les retrouve dans l'urine à l'état de sels d'acides sulfo-conjugués. Le scatol subit le même sort, car il fournit de l'indoxyl en perdant son groupe méthylé.

Le procédé que Salkolwski a employé consiste à doser dans les urines la quantité d'indoxyl conjugué qui s'y

trouve sous forme d'indoxyl-sulfate de potassium avant et après l'administration d'un antiseptique à examiner.

Déjà, Baumann (*Zeitschr. f. physiol. chem.*, X, 123, 1886) avait démontré qu'avec de fortes doses de calomel on pouvait faire disparaître complètement les sels d'acide indoxylsulfurique des urines.

Salkowski ayant déterminé, dans les urines d'un chien, la proportion du sulfate de baryum, qui est insoluble et représente le soufre non conjugué, avec le phénylsulfate de baryum, qui est insoluble et représente le soufre provenant de l'indol et du scatol, avait recherché son changement après quelques jours d'administration de saccharine.

Le tableau suivant résume ses résultats :

JOUR	DOSE de SACCHARINE	$BaSO^4$		RAPPORT de *a* : *b*
		a) SOLUBLE	*b*) INSOLUBLE	
1	1 gr.	Pas d'analyse.	Pas d'analyse.	—
2	1 gr.	2,7030	0,2100	1 : 13,2
3	1 gr.	2,0065	0,138	1 : 14,9
4	2 gr.	Pas d'analyse.	Pas d'analyse.	—
5	2 gr.	2,4586	0,1497	1 : 16,6
6	2 gr.	3,4632	0,2239	1 : 15,4
7	0 gr.	2,0238	0,1458	1 : 13,8
8	0 gr.	3,4524	0,2581	1 : 13,3

L'auteur conclut de ce faible changement de rapport *a* : *b* que la saccharine à la dose de 2 grammes a une action manifeste, mais assez faible, sur le coli-bacille intestinal.

Sans vouloir discuter ici le procédé employé par Salkowski pour arriver à cette conclusion, nous ferons remar-

quer que, dans ce genre d'expériences, la négligence du moindre facteur peut rendre le résultat douteux.

Signalons, à ce propos, que la production de l'acide indoxylsulfurique urinaire n'est pas liée nécessairement à une fermentation microbienne intestinale. Dans son *Précis de Chimie biologique*, Artus dit que, sous l'influence des sucs pancréatique et intestinal, la molécule protéique donne du tryptophane, qui peut subir des transformations le conduisant à l'état d'indol.

Bacille d'Eberth

Provenance. — La culture servant pour le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde dans le laboratoire de M. le professeur Macé.

Expérience. — Une semblable expérience a été faite avec ce microbe.

6 heures après l'ensemencement le témoin seul se développe.

24 heures après, le témoin est en plein développement ; au n° 2 un léger trouble ; aux n^{os} 3, 4, 5, aucun changement.

2 jours après le n° 2 est semblable au témoin ; les tubes n^{os} 3, 4, et 5 sont toujours sans moindre trouble et sont restés tels au bout de 15 jours.

L'examen microscopique ayant révélé, à ce moment, quelques rares bâtonnets, peu mobiles, dans le n° 3, nous avons ensemencé dix gouttes de chacun de ces échantillons dans trois tubes de bouillon peptonisé. Seul le n° 2 a donné, au bout de 24 heures, une culture de bacille d'Eberth ; les n° 3 et 4 sont restés stériles.

Marfan (15) ayant obtenu des résultats contradictoires (d'après lui la saccharine est sans aucune action sur le bacille de la fièvre typhoïde a la dose de 5 p. 1.000 et 1 p. 100), nous avons recommencé cette expérience à deux reprises et chaque fois nous sommes arrivé aux mêmes résultats que la première fois.

Conclusion. — *La saccharine alcaline à la dose de* 3 *p.* 1.000 *retarde de* 24 *heures le développement du bacille d'Eberth ; à la dose de* 1,2 *p.* 100, *elle l'entrave très sérieusement.*

La saccharine acide à 3 *p.* 1.000 *ou à* 2,5 *p.* 100 *a une action excessivement énergique : elle le tue.*

Bacilles Paratyphiques A et B

Même provenance que pour l'Eberth.

Expérience. — Deux séries de 5 tubes habituels sont ensemencés, l'une avec Para A, l'autre avec Para B.

Les témoins de chaque série se sont développés parallèlement ; il en est de même pour le tube n° 2.

Les tubes n^{os} 5 (saccharine acide) sont restés stériles après 20 jours ; et 10 gouttes de chacun, ensemencées le 10^{e} jour dans des tubes de bouillon normal, n'ont rien donné.

Aux tubes n° 3 et n° 4 nous avons constaté une légère différence pour les deux séries. Le n° 3 du Para A commençait à se troubler le 5^{e} jour, tandis que pour le Para B c'était seulement au 6^{e} jour.

Même différence pour les n^{os} 4. Celui du Para B est resté sans aucun trouble, tandis que celui du Para A présentait vers le 8^{e} jour quelques traînées, et le lendemain un léger trouble qui n'a pas augmenté les jours suivants. L'examen microscopique à ce moment montrait des bâtonnets assez mobiles mais très rares. Nous n'avons noté aucun changement dans la réaction de ce tube.

Conclusion. — *La saccharine acide à* 3 *p.* 1.000 *entrave complètement le développement du Para A et du Para B. La saccharine alcaline à* 1,2 *p.* 100 *empêche pendant six jours celui du Para A et pendant sept jours celui du Para B.*

La saccharine alcaline à 2,5 *p.* 100 *entrave complètement celui du Para A et pas tout à fait celui du Para B.*

Dans une expérience nouvelle, nous avons ensemencé, en même temps et dans les mêmes conditions, les quatre tubes n° 4 (saccharine alcaline à 2,5 %) avec du coli,

de l'Eberth, du Para A et du Para B, afin d'établir d'une façon exacte lequel de ces quatre microbes était le plus sensible à cette dose de saccharine.

Voici nos résultats :

1) Bacille d'Eberth : aucun trouble au bout d'un mois ;
2) Para B : aucun trouble au bout d'un mois ;
3) Para A : Très léger trouble le 7e jour ; .
4) Coli-bacille : Premier trouble au bout de 24 heures. La culture reste pauvre les jours suivants, ne donnant pas la réaction d'indol. Elle montre au microscope des bâtonnets mobiles. On en obtient au 10e jour une culture normale par réensemencement de 5 gouttes dans le bouillon.

Bacille dysentérique

Provenance. — C'est une culture pure de type Flexner provenant de l'Institut Pasteur de Paris.

Expérience. — Les 5 tubes habituels sont ensemencés et mis à l'étuve.

7 heures après : n° 1 présente un trouble général ; n° 2 présente aussi un trouble, mais moins prononcé ; nos 3, 4 et 5 sans aucun changement.

24 heures après : nos 1 et 2 sont troubles de même façon ; nos 3, 4 et 5 sont toujours stériles.

20 jours après : les tubes nos 3, 4 et 5 sont toujours sans moindre trouble. 10 gouttes de chacun ensemencées dans les tubes de bouillon ne donnent rien.

Conclusion. — *Le bacille dysentérique est très sensible à la saccharine. Celle-ci, en solution acide à* 3 *p.* 1.000 *ou alcaline à* 1,2, *entrave complètement son développement. La sensibilité de ce bacille est plus grande que celle du coli, bacille typhique et paratyphique.*

Bacille pyocyanique

Provenance. — Nous avons utilisé un bacille pyocyanique, envoyé de l'Institut Pasteur, ayant les propriétés de former le pigment fluorescent et la pyocyanine.

Expérience. — Nos 5 tubes sont ensemencés chacun d'une goutte de culture fraîche en bouillon de ce microbe.

7 heures après : tubes nos 1, 2 et 3 sont légèrement troublés ; nos 5 et 4 aucun changement ;

24 heures après : nos 1, 2 et 3 présentent un grand trouble qui est à peu près de même intensité dans les trois ; nos 4 et 5 sont toujours clairs.

48 heures après : le tube n° 5 est également trouble, de couleur jaunâtre. Le témoin a une teinte verte, il dégage une odeur caractéristique, il est un peu visqueux ; le n° 2 est vert foncé ; il est de même consistance que le n° 1 ; le n° 3 est vert sale, très visqueux, son odeur est spéciale.

Seul le n° 4 est resté sans changement. Ce tube (saccharine alcaline à 2,5 %) est resté stérile un mois après. Depuis le 5e jour nous en avons réensemencé, à trois reprises, 10 gouttes dans du bouillon. Ces cultures sont restées stériles.

Ces expériences sur le bacille pyocyanique nous ont permis de constater certaines variations morphologiques de ce microbe et les modifications de ses propriétés physiologiques sous l'influence de la saccharine.

Dans le tube n° 1 il avait conservé son caractère normal de bacille court.

La culture avec la saccharine pure a donné des formes en coccus, semblables à celles qu'on obtient dans les cultures créosotées. Dans le tube n° 3 nous avons obtenu de très longs bacilles, mais non en spirilles ou en filaments.

La saccharine n'a pas influencé notablement la sécrétion du pigment fluorescent.

Notons aussi le fait curieux, que nous avons observé en cherchant comment la saccharine agissait sur la production de la pyocyanine.

Nous avons fait cette réaction par la méthode habituelle : ammoniaque et chloroforme.

Le témoin la donnait nettement. Le tube renfermant la saccharine pure ne la donnait pas. Cela s'explique, car on a signalé que les acides minéraux ou organiques empêchaient sa production.

Nous supposions que le tube n° 2 donnerait une réaction

plus forte et le n° 3 une plus forte encore. En effet le n° 2 (contenant la saccharine alcaline à 3 p. 1.000) donnait une plus belle réaction de pyocyanine que le témoin. Elle est même encore plus belle et plus forte sans ammoniaque qu'avec ce réactif.

Mais le tube n° 3 (saccharine alcaline à 1,2 °/₀) n'a donné aucune trace de la réaction avec ou sans ammoniaque.

Conclusion. — *La dose de* 3 *p.* 1.000 *de la saccharine acide est insuffisante pour influencer le développement du pyocyanique. La saccharine alcaline agit légèrement à la dose de* 1,2 *p.* 100, *mais, à* 2,5 *p.* 100, *elle l'entrave complètement.*

Bacillus Mesentericus

Provenance. — Isolé par M. le professeur Macé de l'eau de Moselle.

Expérience. — Une goutte de culture fraîche est ensemencée dans chacun de nos cinq tubes.

Le lendemain le développement est complet dans le témoin et le n° 2 ; tandis que les autres ne présentent aucun changement.

48 heures après, n^{os} 1, 2, 3 et 4 sont identiques ; le seul tube stérile est le n° 5. Il le reste encore au bout de 20 jours.

Conclusion. — *La saccharine acide à* 3 *p.* 1.000 *entrave complètement le développement du* bacillus mesentericus.

La saccharine alcaline à 1,5 *p.* 100 *l'empêche pendant* 24 *heures.*

Bacillus Violaceus

Provenance. — Ce microbe a été isolé par M. le professeur Macé, d'une eau souillée. Nous l'avons relevé dans une culture sur plaque de gélatine, où la colonie présentait la coloration violette caractéristique. Ce bacille ne prenant pas cette teinte dans les cultures liquides, nous n'avons pu étudier l'action de la saccharine sur la secrétion de ses pigments.

Expérience. — Nos cinq tubes habituels ont donné les aspects suivants :

Après six heures d'étuve, le n° 1 seul est trouble ; le n° 2 trouble 1 heure aprés.

Au bout de 24 heures, n^{os} 1 et 2 présentent un grand trouble qui n'est que léger au contraire dans 3 et 4, arrivant dans la même journée à l'intensité du n° 1. Le n° 5 reste intact.

20 jours après, le n° 5 restant toujours sans changement, 10 gouttes de cette culture ont été ensemencées dans le bouillon. Ce bouillon est demeuré stérile

Conclusion. — *La saccharine alcaline, même à* 2,5 *p.* 100, *ne retarde que de* 24 *heures le développement du* bacillus violaceus.

La saccharine acide à 3 *p.* 1.000 *l'entrave complètement.*

Streptocoque

Provenance. — Isolé du pus d'un abcès chaud sous-aponévrotique de la cuisse, ce microbe se développe très bien dans le bouillon peptoné.

Expérience. — 24 heures après l'ensemencement, l'ensemble du contenu du n° 1 est trouble, de même pour le n° 2. Le n° 3 est en retard de 2 heures sur le témoin et le n° 4 de 3 heures. Seul le n° 5 reste sans aucun changement. 10 jours après, les 4 premiers tubes sont égaux, le n° 5 reste toujours identique. L'examen microscopique ayant révélé l'existence de quelques rares bâtonnets immobiles, nous avons ensemencé le quinzième jour 10 gouttes du tube n° 5 dans un bouillon peptoné. Cette nouvelle culture est restée absolument stérile.

Constantin Paul (14) avait constaté, avec une culture de streptocoque, isolé par Vidal au cours d'une fièvre puerpérale, que la saccharine à 1 p. 300 retarde pendant 5 jours le développement de ce microbe, mais qu'elle ne l'entrave pas complètement, même à la dose de 1 p. 100.

Conclusion. — *Le streptocoque, dont les caprices culturaux sont connus, cultive parfaitement bien dans la saccharine*

alcaline. Son développement est à peine retardé par une dose de 2,5 *p.* 100.

La saccharine acide à 3 *p.* 1.000 *le tue.*

Staphylocoque blanc

Provenance. — Nous avons isolé ce microbe dans du pus envoyé par M. le professeur Étienne. Ce pus ne contenait que du streptocoque ; il provenait d'un phlegmon du cou excessivement malin, s'accompagnant de phénomènes généraux graves et n'ayant révélé à l'incision qu'une infiltration œdémateuse.

Expérience. — Les cinq tubes habituels sont ensemencés d'une goutte chacun d'une culture fraîche de ce bacille. 7 heures après, les tubes 1 et 2 présentent déjà un assez fort trouble d'égale intensité ; aucun changement dans les autres.

24 heures après, le n° 3 est également trouble, mais un peu moins que les n^{os} 1 et 2.

2 jours après, n° 4 est également un peu trouble ; aucun changement dans le n° 5.

3 jours après, le n° 5 commence à troubler également. Ce trouble est très léger ; la réaction est toujours acide.

15 jours après, les quatre premiers tubes présentent un trouble d'égale intensité, mais toujours plus marqué dans le n° 5.

3 jours après, le n° 5 commence à troubler également. Ce trouble est très léger ; la réaction est toujours acide.

15 jours après, les quatre premiers tubes présentent un trouble d'égale intensité, mais toujours plus marqué que dans le n° 5.

Conclusion. — *Le staphylocoque blanc se développe normalement dans le milieu sacchariné alcalin à* 3 *p.* 1.000. *La saccharine alcaline à* 1,2 *p.* 100 *retarde ce développement de* 24 *heures ; à* 2,5 *p.* 100 *de* 48 *heures.*

La saccharine acide empêche complètement le staphylocoque de se développer pendant trois jours. Durant les dix jours suivants, elle le gêne toujours.

Staphylocoque doré

D'après Constantin Paul, la saccharine alcalinisée par le carbonate sodique entrave complètement le développement de ce microbe.

Voici son expérience :

Trois tubes, C_1, C_2 et C_3, contenant le même milieu nutritif sont ensemencés avec du staphylocoque doré. Dans le tube C_1 ne renfermant pas de saccharine, le staphylocoque s'était développé normalement. Mais dans le tube C_2 où se trouvait 1 p. 100 de saccharine, et dans C_3 avec 5 p. 1.000 de saccharine neutralisée, il n'y eut aucune trace de développement au bout d'un mois.

Spirillum choleræ

Les expériences sur le bacille du choléra ont été tentées par Paschkis (47). D'après ses recherches, ce bacille s'est montré très résistant à l'action antiseptique de la saccharine.

Même la saccharine pure à la dose de 1 % et le saccharinate de soude à 3 % n'ont eu aucune influence sur son développement.

Saccharomyces albicans

Provenance. — Cette culture, provenant d'une atteinte de muguet, a été mis à notre disposition par M. le Professeur Villemin.

Expérience. — Les cinq tubes d'usage, ensemencés chacun avec quelques gouttes de culture fraîche, nous ont donné les résultats suivants :

Aprés 24 heures, le n° 1 présente des grumaux blancs ; le n° 2 des grumaux mieux développés et plus nombreux ; le n° 5 est pareil au n° 1 ; les n^{os} 4 et 5 n'ont rien.

Les jours suivants, la culture la plus prospère est celle du n° 2 ; les n^{os} 1, 3 et 5 marchent parallèlement ; dans le n° 4 se trouvent quelques rares grumaux de petites dimensions.

Après 20 jours, le développement est complet dans les n^{os} 1, 2, 3 et 5 ; le n° 4 reste stationnaire même après un mois.

Nous avons obtenu des résultats identiques avec une autre culture de muguet de singe, mise gracieusement à notre disposition par M. le Professeur Villemin.

Étant donné que le parasite de muguet cultive aisément sur des milieux acides ou neutres, un milieu d'une alcalinité trop accusée est préjudiciable à sa vitalité. Nous avons voulu vérifier si la saccharine alcaline avait une action inhibitoire sur le champignon à cause de sa forte alcalinité.

Pour cela nous avons institué l'expérience suivante :

Trois tubes sont ensemencés de muguet.

N° 1 contient 3 p. 1000 de saccharine pure.
N° 2 » 2,5 p. 100 de saccharine alcaline ;
N° 3 » du carbonate de soude en quantité calculée pour une alcalinité comme celle du n° 2.

24 heures après, le plus développé est le n° 1, puis le n° 2.

48 heures après, il est manifeste que le n° 2 prospère moins que le n° 3.

Conclusion. — *La saccharine acide à 3 p. 1.000 a une action nulle sur le champignon, ce qui s'explique par la préférence du* saccharomyces albicans *pour les milieux acides.*

La saccharine alcaline agit d'abord par son alcalinité ; mais, à la dose de 2,5 p. 100, à cette influence s'ajoute une action antiseptique, peu forte, puisqu'elle n'entrave pas complètement son développement,

Penicilium glaucum

Provenance. — Moisissures recueillies sur un morceau de pain et isolées par culture sur gelose.

Expérience. — Les cinq tubes sont ensemencés par des petites parcelles d'éléments contenant des spores.

8 jours après, le tube n° 1 présente un mycelium abondant ; les tubes n^{os} 2, 3, 4 et 5, rien.

10 jours après, les n^{os} 2 et 5 présentent également du mycelium en abondance ; n^{os} 3 et 4 sans changement.

20 jours après, le développement est complet dans les tubes n^{os} 1, 2, 3 et 5. Dans le tube n° 4 rien. Même aspect au bout d'un mois.

Conclusion. — *La saccharine acide à 3 p. 1.000 est sans action sur le* penicilium glaucum. *La saccharine alcaline à 2 p. 100 empêche complètement son développement.*

Bactéride charbonneuse

Nous n'avons pas étudié l'action de la saccharine sur ce microbe ni sur ces spores. Fayol (25) a tenté, lui, une expérience.

Il avait mélangé deux grammes de terre charbonneuse à un gramme de saccharine. Celle-ci provenait d'un jardin où, deux ans auparavant, avaient été enterrés plusieurs cobayes morts du charbon. (D'après l'auteur, l'examen révélait de nombreux germes charbonneux.)

Deux cobayes ont été inoculés, l'un avec cette terre charbonneuse, l'autre avec le mélange saccharié. Tous deux ont succombé du charbon. Il n'y a eu aucun retard dans le décès du second cobaye.

Paschkis (47) ayant essayé la saccharine sur le bacille charbonneux en culture pure, conclut *qu'elle est sans action sur ce microbe à la dose de 1 pour 1.000. Mais, à la dose de 2, 3 et 4 %, elle est assez énergique : la culture ne se développe que faiblement.*

D'autre part, le saccharinate de soude est sans influence même à des doses plus élevées.

La Saccharine comparée à quelques autres antiseptiques

Pour terminer, nous avons fait une dernière série d'expériences dans le but de rechercher, en comparant plusieurs antiseptiques et la saccharine, quelle est sa place parmi ses derniers.

Nous avons d'abord désiré la comparer à des substances usitées dans l'antiseptie interne, car il eût été intéressant de savoir dans quelle mesure la saccharine aurait pu remplacer le benzonaphtol, le naphtol β, l'urotropine, etc. Malheureusement, nous avons dû renoncer à cette idée, étant donné que ces corps sont ou insolubles dans l'eau ou décomposables par la chaleur indispensable à la stérilisation des milieux. Nous nous sommes contenté de la comparer à des antiseptiques acides.

A cet égard, nous avons préparé des milieux boriqués, phéniqués, salicyleux et saccharinés.

La série A comprenait les tubes d'eau peptonée, additionnée de 3 pour 1.000 de saccharine acide; la série B était additionnée d'acide borique à 3 pour 1.000; la série C, d'acide phénique à 3 pour 1.000; C^1, de même acide à 2 pour 1.000; C^2, de même acide à 1 pour 1.000; la série D était additionnée d'acide salicylique à 3 pour 1.000 et D^1, de même acide à 2 pour 1.000.

Nous avons ensemencé, en même temps, un tube de chaque série par un microbe donné et nous avons observé le développement de ce microbe dans chacun de ces tubes.

Dans ces conditions, nous avons suivi le développement du coli-bacille, du bacille d'Eberth, des bacilles para-

typhiques A et B, du *bacillus mesentericus* et du bacille dysentérique (type Flexner) et nous sommes arrivé aux résultats que nous résumons dans le tableau suivant :

SUBSTANCE EXPÉRIMENTALE	P. 100	JOUR D'APPARITION DE DÉVELOPPEMENT DE :					
		Coli	Eberth	Para A	Para B	B. de Flexner	Mesentericus
Acide borique	3 p. 1.000	1er	1er	1er	1er	1er	1er
Acide phénique.	1 p. 1.000	1er	1er	1er	1er	1er	1er
—	2 p. 1.000	1er	—	—	—	—	—
—	3 p. 1.000	—	—	—	—	—	—
Acide salicylique.	2 p. 1.000	1er	2e	2e	2e	—	—
—	3 p. 1.000	—	—	—	—	—	—
Saccharine pure	3 p. 1.000	2e	—	—	—	—	—

De ce tableau, on peut tirer des conclusions semblables à celles de Mercier : *que la saccharine acide agit plus énergiquement contre le développement microbien que l'acide borique à 3 pour 1.000, que l'acide salicylique et l'acide phénique à 2 pour 1.000.*

Il y a lieu, d'autre part, de tenir compte de l'acidité plus ou moins fortes de ces quatre substances. Elles sont toutes des acides faibles. Et, si l'acide salicylique ou phénique à 3 pour 1.000 agissent plus énergiquement que la saccharine à même dose, ceci provient de ce que leur acidité pour une solution à 3 pour 1.000 est deux fois plus grande que celle de la saccharine à même concentration.

CHAPITRE VII

Conclusions générales sur le pouvoir antiseptique de la Saccharine

I. — Saccharine acide

1° La saccharine pure, acide, à la dose de 1 pour 1.000, est sans aucune action sur le développement microbien;

2° A la dose de 3 pour 1.000, elle entrave complètement le développement des microbes suivants :

Bacille d'Eberth,
Bacilles paratyphiques A et B,
Bacille dysentérique,
Bacille mésentérique,
Bacille violet,
Streptocoque pyogène;

3° Les développements du coli-bacille et du staphylocoque blanc, sans être complètement entravés, sont très énergiquement gênés;

4° A cette dose, elle est presque sans aucune action sur le développement du Bacille pyocyanique, de la Bactéridie charbonneuse, du Spirille du choléra, du Penicilium Glaucum et, surtout, du Saccharomyces albicans;

5° Elle agit sur les différentes fermentations; mais c'est surtout son action sur la fermentation ammoniacale des urines qui est importante et devrait être plus sérieusement expérimentée au point de vue de la clinique des voies urinaires, étant donné qu'elle empêche complètement cette fermentation et que son action antifermentescible est plus énergique que celle de l'acide salicylique, de l'acide borique et de la résorcine;

6° La saccharine acide à 3 pour 1.000 agit plus énergiquement que l'acide borique à 3 pour 1.000, que l'acide salicylique à 2 pour 1.000, que l'acide phénique à 2 pour 1.000.

II. — Saccharine alcaline

1° La saccharine alcaline à la dose de 1,5 pour 1.000 est sans aucune action sur le développement microbien;

2° Même à la dose de 3 pour 1.000, cette action antiseptique est presque nulle;

3° La saccharine alcaline à la dose de 2,5 % a une action antiseptique plus faible que celle de la saccharine acide à 3 pour 1.000. Le développement de la plupart des microbes, et surtout des microbes pyogènes, n'est que faiblement influencé par elle;

4° Toutefois, elle a un certain pouvoir antiseptique, car,

à cette dose de 2,5 %, elle empêche complètement le développement des microbes suivants :

Bacille typhique,
Bacille paratyphique B,
Bacille dysentérique,
Bacille pyocyanique,
Penicilium Glaucum;

5° Pour le Coli-bacille, cette dose de 2,5 % est insuffisante pour empêcher son développement. Mais cette action, quoique restreinte, est digne d'attention en raison des applications possibles à la clinique;

6° Le microbe le plus sensible à l'action de la saccharine alcaline paraît être le bacille dysentérique, dont le développement est complètement empêché avec la dose de 1,2 %;

7° Etant donné que la saccharine alcaline à 2,5 % empêche complètement le développement du Bacille paratyphique B et non pas celui du Bacille paratyphique A, on pourrait peut-être se servir de ce caractère pour la distinction et l'isolement de ces deux espèces.

III. — **Résumé général**

La saccharine est un antiseptique. Son pouvoir antiseptique n'est pas uniquement dû à son acidité. Cette acidité ne fait qu'augmenter un pouvoir microbicide préexistant, mais assez faible.

Vu :
Nancy, le 29 Mars 1919.
Le Président de la Thèse,
MACÉ.

Vu :
Nancy, le 31 Mars 1919.
Le Doyen :
E. MEYER.

Vu et permis d'imprimer,
Nancy, le 31 Mars 1919.
Le Recteur de l'Académie :
Ch. ADAM,
Membre de l'Institut

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Abeles. — Ueber Saccharine (*Wiener med. Woch.*, n° 24, 1887).
2. Adduco et Mosso. — Expériences physiologiques sur l'action de la saccharine (*Archives italiennes de Biologie*, p. 158, 1887).
3. — *Gazetta della cliniche de Torino*. N^os 14 et 15, 1886.
4. — Application thérapeutique de la sulfimide benzoïque (*Archives italiennes de Biologie*, p. 23, 1887).
5. Bardet. — *Société de Thérapeutique*, mars 1917.
5 bis. Barral. — *Précis d'analyse chimique*.
6. Behal (A). — *Traité de chimie organique*, II, p. 484.
6 bis. Bornstein. — *Deut. chem. Den.*, XXI, p. 3396.
7. Boucher et Boungue. — Contribution à la recherche de la saccharine dans la bière, vin, etc. (*Bulletin chimique de Paris* p. 411, 1903).
8. Brouardel, Pouchet et Ogier. — Saccharine, son usage dans l'alimentation (*Annales d'hygiène publique* p. 300, 1888).
9. Brouardel. — La saccharine (*Annales d'hygiène publique*, p. 385, 1903).
10. Bruylants. — Saccharine (*Journal de Phar. et de chimie*, 1^er oct. 1888).
10 bis. Camescasse. — *Société de thérapeutique*, 15 mars 1918.
10 ter. Carlifanti. — Dei pui importanti edulcorante artificiali, saccharina e dulcina (*Boll. chim. farmac.*), Milano, p. 511, 1912).
11. Chassevant. — Action de la saccharine sur la digestion gastrique (*Comptes rendus de Soc. biol.*, p. 206, 1901).
11 bis. Capparoni. — *Semaine médicale*, 1894, p. LXII.
12. Chuche. — *Revue génér. de Clinique et de Thérapeutique*, janvier 1888.
12 bis. Clément. — *Therapeutische Monatshefte*, oct. 1887.
13. Condelli. — Demolizione spontanea della saccharina (*Boll. chim. farmac.*, Milano, p. 639, 1912).
14. Constantin Paul. — Sur la saccharine considérée comme antiseptique des voies digestives (*Bulletin de l'Académie de Médecine*. 10 juillet 1888).
15. — Nouvelles recherches sur l'action de la saccharine (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 30 juillet 1898).
16. Crinon. — *Revue des Médicaments nouveaux*, Paris 1908.

17. Defournel. — Sur la saccharine et quelques-uns de ses dérivés. Thèse (phar.), Lyon, 1903.
18. Descheemaeker. — Saccharine et la digestion (*Semaine médicale*, 1898, n° 22).
19. Detection. — The of saccharin (*Lancet*, p. 76, 1888).
20. Dujardin-Beaumetz. — Sur la saccharine (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, p. 7, XX, 1888).
21. — *Journal de Médecine de Paris*, février 1889.
22. Duranti. — La saccharina nell' antisepsi della bocca dei bambini (*Pediatria*, mars 1893).
23. Egasse. — La saccharine (*Bulletin général de Thérapeutique*, p. 337, 1888).
24. Eloy. — *Union médicale*, octobre 1881 et avril 1886.
24 bis. Fahlberg. — *American chemical Journal*, vol. I, p. 170 ; vol. II, p. 181.
24 ter. Fahlberg et Ira Ramsen. — *American chemical Journal*, vol. I, p. 426.
25. Fayol. — Études sur quelques antiseptiques. Thèse méd., Nancy, 1889.
26. Felici. — *Semaine médicale*, 1894.
27. Fernand et Rouquès. — Sur une matière sucrée dérivée du toluène (*Journal de Phar. et de Chim.*, n° 12, 1886).
28. Fischer et Rabbow. — *Journal mensuel de thérapeutique*, oct. 1887.
29. Fournier. — Sur la saccharine (*Lyon médical*, p. 544, 1887).
30. Gaus Edgar. — *Berliner Klinisch-Wochenschrift*, n° 13, 1889.
31. Georges. — Contribution à l'étude de la saccharine. Thèse méd., Nancy, 1889.
32. Girard — Sur la saccharine (*Revue d'hygiène*, p. 609, X, 1888).
33. — *Nouveaux remèdes*, juillet 1888.
34. Grandeau. — La saccharine (*Journal de médecine de Paris*, p. 178, n° 18, 1902).
35. Joergensen. — *Annales des Falsifications*, février 1909.
36. Jungfleisch. — *Journal de Phar. et de Chim.*, p. 175 et 225, XVIII, 1888.
37. Kugler. — Sur la saccharine (*Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 1888).
38. Leyden. — *Deutsche Med. Zeitung*, n° 26, 1886.
39. Leyden. — *Berliner Klin. Wochenschrift*, avril 1886.
40. Littele. — Note on the power of saccharin in preventing ammoniacal change (*Dublin J. M. Sc.*, p. 493, 1888).
41. Loutzenko. — *Meditz. Oboz.*, 1891 n° 2.
42. Love. — Expériences résumées par Brouardel (*Annales d'Hygiène publique*, p. 303, 1888).
43. Mercier. — *Bulletin et mémoires de Méd. pratique de Paris*, p. 228, 1888.
44. — *Moniteur scientifique du Dr Quesneville*, août 1886 et sept. 1886.
44 bis. Nencki. — *Gazeta lekarska*, 1901.
45. Noel. — Essai sur la saccharine considérée comme antiseptique et antifermentescible. Thèse méd., Paris, 1889,
46. Orlow. — *Presse Médicale*, p. 220, n° 83, 1901.

47. Paschkis. — Beitræge zur Kenntnis von der Vorksankeit des Saccharin. (*Wien. med. Wochenschrift*, p. 345, 1890).
48. Pollatschek. — Ueber saccharin (*Pers. med. clin. Presse*, p. 829, 1887).
49. Pouchet et Bardet. — *Nouveaux remèdes*, p. 313, 1899.
50. Pouchet. — Sucre et saccharine (*Paris médical*, n° 14, p. 273, 1918).
51. de la Puerta y Rodonas. — Accion fisiologica della saccharina. Cong. Inter. de Méd. ; section physiologique. Madrid, 1904.
52. Rey. — Contribution à l'étude de la saccharine ou sucre de houille. Thèse phar., Lyon 1889.
53. Riche. — Sur la dextro-saccharine (*Journal de Phar. et de Chim.*, p. 602, XIV, 1886).
54. Salkowski. — Notiz über die Beschaffenheit des saccharins (*Archiv. f. Path.*, p. 613, 1887).
55. — Ueber das Verhalten des sogenannten Saccharin im Organismus (*Archiv. Virchow.*, p. 46, 1886).
56. Scofoneto. — Sull' azione fisiologica de la saccharine (*Gior. d. r. Accad. de Med. di Torino*, p. 613, 1904).
57. Schmidt (G.). — Recherche de la saccharine (*Moniteur scientifique*, p. 1307, 1887).
58. — Répertoire de chimie analytique.
59. Schmidt (Ch.). — Action de la saccharine sur la digestion gastrique (*Comptes r. de la Soc. biol.*, mars 1901).
60. Stutzer. — *Deutsch-amerikanische Apotheker Zeitung*, n° 4. 1885.
61. — Ueber Fahlberg's saccharine (*Centralblatt für Med. Wissenschafft*, 1886).
62. Van den Driessen. — *Phar. Weekbl.*, n° 4, 1907.
63. Vigier. — Sur la saccharine (*Gazette hebdomadaire*, p. 760, nov. 1886).
64. Wolf. — *The therapeutic Gazette*, p. 445, juillet 1886.
65. Worms. — Du sucre de houille. Son adjonction au régime diabétique (*Bulletin de l'Acad. de Méd.*, XIV, p. 498 et XX, p. 72, 1888).
66. Wurtz. — *Dictionnaire de chimie*, 2e supplément, I et VII.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-propos	1
Introduction	5
Chapitre premier. — Historique	9
Chapitre ii. — Étude chimique de la Saccharine	13
Chapitre iii. — Étude physiologique de la Saccharine	36
Chapitre iv. — La Saccharine en Thérapeutique et en Pharmacologie	55
Chapitre v. — La Saccharine et l'Hygiène	68
Chapitre vi — Du pouvoir antiseptique de la Saccharine	77
Chapitre vii. — Conclusions générales sur le pouvoir antiseptique de la Saccharine.	107
Index bibliographique	109